

# САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18, № 1  
Приложение (Нервные болезни)  
Январь – март  
2022

## SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 18, № 1  
Supplement (Neurology)  
January – March  
2022





**СГМУ**

имени В. И. Разумовского

**УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА –  
ФГБОУ ВО САРАТОВСКИЙ ГМУ  
им. В.И. РАЗУМОВСКОГО  
МИНЗДРАВА РОССИИ**

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

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

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

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

**Подписной индекс**

в каталоге  
«Урал-Пресс» – 41908  
[www.ural-press.ru](http://www.ural-press.ru)

**Адрес издателя:**

410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.  
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34

**Адрес редакции:**

410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.  
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34

E-mail: [ssmj@list.ru](mailto:ssmj@list.ru)

Электронная версия журнала – на сайте [www.ssmj.ru](http://www.ssmj.ru)

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.

**Свободная цена**

**16+**

Отпечатано в типографии \_\_\_\_\_

тел. \_\_\_\_\_

Подписано в печать 24.03.2022 г. Дата выхода в свет 31.03.2022 г.

Формат 60×84 $\frac{1}{4}$ . Бумага офсетная. Гарнитура «Arial».

Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,07. Уч.-изд. л. 11,58.

Тираж 500 экз. Заказ № \_\_\_\_\_.

© Саратовский научно-медицинский журнал, 2022

На обложке – фотография IV корпуса

Саратовского государственного медицинского университета  
имени В.И. Разумовского.

# САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18, № 1

Приложение (Невральные болезни)

Январь – март, 2022

## SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 18, № 1

Supplement (Neurology)

January – March, 2022

**Главный редактор**  
А. В. Еремин, доцент

**Зам. главного редактора**  
А. С. Федонников, доцент

**Ответственный секретарь**  
О. А. Фомкина, доцент

**Редакционный совет:**

Н. Х. Амирзов, академик РАН (Россия, Казань)  
Л. А. Бокерия, академик РАН (Россия, Москва)  
В. В. Власов, профессор (Россия, Москва)  
Н. Н. Володин, академик РАН (Россия, Москва)  
И. В. Гайворонский, профессор (Россия, Санкт-Петербург)  
П. В. Глыбочки, академик РАН (Россия, Москва)  
Г. П. Котельников, академик РАН (Россия, Самара)  
Д. В. Крылько, PhD, MD (Бельгия, Гент)  
С. Л. Кузнецов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)  
А. В. Куркин, профессор (Россия, Самара)  
М. А. Курье, академик РАН (Россия, Москва)

**Редакционная коллегия:**

В. К. Леонтьев, академик РАН (Россия, Москва)  
А. Д. Макаидрия, академик РАН (Россия, Москва)  
Е. Л. Насонов, академик РАН (Россия, Москва)  
В. И. Петров, академик РАН (Россия, Волгоград)  
А. А. Свистунов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)  
А. А. Скоромец, академик РАН (Россия, Санкт-Петербург)  
А. Тененбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив)  
И. Н. Тюренков, чл.-кор. РАН (Россия, Волгоград)  
Р. У. Хабиев, академик РАН (Россия, Москва)  
В. О. Щепин, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)

**Заведующий отделом по выпуску журнала**

О. М. Поспенкова, д-р мед. наук

**Ответственный выпускющий редактор**

Ю. Н. Бирюкова

**Компьютерная верстка, дизайн**

А. В. Коваль

**ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ**

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## НЕВРОЛОГИЯ

<p><b>Ахмадеева Л. Р., Ижбульдина К. Р., Гизатуллин Р. Р., Деревянко Х. П., Шарипова А. Ш., Ахмадеева Э. Н.</b></p> <p>НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СПАСТИЧЕСКИЕ ПАРАПЛЕГИИ (СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ) .....</p>	<p style="margin: 0;">97</p>
<hr/>	
<p><b>Гончаров М. Ю., Масютина Д. Д., Бирюков П. И.</b></p> <p>ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОССИФИЦИРУЮЩЕГО ЛИГАМЕНТОЗА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА (БОЛЕЗНЬ ФОРЭСТЬЕ).....</p>	<p style="margin: 0;">102</p>
<hr/>	
<p><b>Гончарова З. А., Милованова О. В., Манасян Н. Ю.</b></p> <p>ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) .....</p>	<p style="margin: 0;">107</p>
<hr/>	
<p><b>Захаров А. В., Хивинцева Е. В., Сергеева М. С.</b></p> <p>СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КИНЕЗИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (ОБЗОР).....</p>	<p style="margin: 0;">112</p>
<hr/>	
<p><b>Колоколов О. В., Колоколова Т. О.</b></p> <p>ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ: ДЕФИНИЦИИ И КOGНИТИВНОЕ ИСКАЖЕНИЕ (ОБЗОР) .....</p>	<p style="margin: 0;">117</p>
<hr/>	
<p><b>Кузнецова Е. Б., Напшева А. М., Колоколов О. В., Зубрийчук А. С., Титаренко Д. О.</b></p> <p>ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА СОСТОЯНИЕ СТРУКТУР ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ .....</p>	<p style="margin: 0;">122</p>
<hr/>	
<p><b>Меламуд М. М., Ермаков Е. А., Бойко А. С., Камаева Д. А., Иванова С. А., Невинский Г. А., Бунева В. Н.</b></p> <p>ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ .....</p>	<p style="margin: 0;">125</p>
<hr/>	
<p><b>Мельников К. Н., Повереннова И. Е., Качковский М. А., Кузьмина Т. М., Антонов А. И.</b></p> <p>АСТЕНОВЕГЕТАТИВНЫЙ СИНДРОМ У ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....</p>	<p style="margin: 0;">128</p>
<hr/>	
<p><b>Повереннова И. Е., Захаров А. В., Хивинцева Е. В., Петрова А. С.</b></p> <p>СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ (ОБЗОР) .....</p>	<p style="margin: 0;">132</p>
<hr/>	
<p><b>Салина Е. А., Парсамян Р. Р., Мудрак Д. А., Цилина Ю. И., Шитова Ю. А., Колоколов О. В.</b></p> <p>ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ МИГРени БЕЗ АУРЫ .....</p>	<p style="margin: 0;">138</p>
<hr/>	
<p><b>Ульянова О. В., Артёмов С. В., Ткаченко Н. В.</b></p> <p>ПОЛИНЕЙРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 (СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ) .....</p>	<p style="margin: 0;">142</p>
<hr/>	
<p><b>Ульянова О. В., Ермоленко Н. А., Дудина А. А., Белинская В. В., Головина Н. П., Артёмов С. В., Лихачева-Хачапуридзе И. Ч.</b></p> <p>НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ U07.1 COVID-19 .....</p>	<p style="margin: 0;">150</p>
<hr/>	
<p><b>Шпилева С. А., Калинин В. А., Повереннова И. Е., Наталевич С. П.</b></p> <p>ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА .....</p>	<p style="margin: 0;">155</p>
<hr/>	
<p><b>Юдина В. В.</b></p> <p>ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДУПЛЕКСНОЙ СОНОГРАФИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР) .....</p>	<p style="margin: 0;">160</p>
<hr/>	
<p><b>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ» .....</b></p>	<p style="margin: 0;">166</p>

# CONTENTS

## NEUROLOGY

<i>Akhmadeeva L. R., Izhbuldina K. R., Gizatullin R. R., Derevyanko Kh. P., Sharipova A. Sh., Akhmadeeva E. N.</i> HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA (CLINICAL CASES) ....	97
<i>Goncharov M. Yu., Masyutina D. D., Biryukov P. I.</i>	
FEATURES OF THE NEUROLOGICAL CLINIC, DIAGNOSIS AND RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF OSSIFYING LIGAMENTOSIS OF THE CERVICAL SPINE (FORESTIER'S DISEASE) ....	
102	
<i>Goncharova Z. A., Milovanova O. V., Manasyan N. Yu.</i>	
DIAGNOSTIC DIFFICULTIES OF PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROME (CLINICAL CASE) ....	
107	
<i>Zakharov A. V., Khivintseva E. V., Sergeeva M. S.</i>	
MODERN POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF KINESIOTHERAPY IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER (REVIEW) ....	
112	
<i>Kolokolov O. V., Kolokolova T. O.</i>	
RISK FACTORS AND PREDICTORS OF NEUROLOGICAL PRESENTATIONS IN INFECTIONS: DEFINITIONS AND COGNITIVE BIAS (REVIEW) ....	
117	
<i>Kuznetsova E. B., Napsheva A. M., Kolokolov O. V., Zubriychuk A. S., Titarenko D. O.</i>	
THE IMPACT OF COVID-19 ON THE STATE OF THE MEDULLA OBLONGATA STRUCTURES: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS ....	
122	
<i>Melamud M. M., Ermakov E. A., Boiko A. S., Kamaeva D. A., Ivanova S. A., Nevinsky G. A., Buneva V. N.</i>	
DYSREGULATION OF THE CYTOKINE NETWORK IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS ....	
125	
<i>Melnikov K. N., Poverennova I. E., Kachkovsky M. A., Kuzmina T. M., Antonov A. I.</i>	
POST-COVID-19 ASTHENIC-VEGETATIVE SYNDROME ....	
128	
<i>Poverennova I. E., Zakharov A. V., Khivintseva E. V., Petrova A. S.</i>	
MODERN POSSIBILITIES OF REHABILITATION IN INFANTILE CEREBRAL PALSY (REVIEW) ....	
132	
<i>Salina E. A., Parsamyan R. R., Mudrak D. A., Tsilina Yu. I., Shitova Yu. A., Kolokolov O. V.</i>	
THE PROBLEM OF COMORBIDITY IN MIGRAINE WITHOUT AURA ....	
138	
<i>Ulyanova O. V., Artyomov S. V., Tkachenko N. V.</i>	
POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 (CLINICAL CASES) ....	
142	
<i>Ulyanova O. V., Ermolenko N. A., Dudina A. A., Belinskaya V. V., Golovina N. P., Artyomov S. V., Likhacheva-Khachapuridze I. Ch.</i>	
NEUROLOGICAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION U07.1 COVID-19 ....	
150	
<i>Shpileva S. A., Kalinin V. A., Poverennova I. E., Natalevich S. P.</i>	
GENETIC ASPECTS OF PARKINSON'S DISEASE ....	
155	
<i>Yudina V. V.</i>	
DIAGNOSTIC ASPECTS OF DUPLEX SONOGRAPHY OF CEREBROVASCULAR DISEASES (REVIEW) ....	
160	
REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH» ....	
166	

# НЕВРОЛОГИЯ

УДК 616-009.12

Клинический случай

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СПАСТИЧЕСКИЕ ПАРАПЛЕГИИ (СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

**Л.Р. Ахмадеева** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры неврологии; врач Клиники БГМУ, профессор, доктор медицинских наук; **К.Р. Ижбульдина** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, ординатор кафедры неврологии; **Р.Р. Гизатуллин** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры неврологии; врач Клиники БГМУ; **Х.П. Деревянко** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России; врач Клиники БГМУ, кандидат медицинских наук; **А.Ш. Шарипова** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, студент; **Э.Н. Ахмадеева** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной педиатрии, профессор, доктор медицинских наук.

### HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA (CLINICAL CASES)

**L.R. Akhmadeeva** — Bashkir State Medical University, Professor of the Department of Neurology at the BSMU University Hospital, Professor, DSc; **K.R. Izbuldina** — Bashkir State Medical University, Resident of the Department of Neurology; **R.R. Gizatullin** — Bashkir State Medical University, Department of Neurology at the BSMU University Hospital, Post-graduate Student; **Kh.P. Derevyanko** — Bashkir State Medical University, Neurologist of the Department of Neurology at the BSMU University Hospital, PhD; **A.Sh. Sharipova** — Bashkir State Medical University, Student; **E.N. Akhmadeeva** — Bashkir State Medical University, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Professor, DSc.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Ахмадеева Л.Р., Ижбульдина К.Р., Гизатуллин Р.Р., Деревянко Х.П., Шарипова А.Ш., Ахмадеева Э.Н. Наследственные спастические параплегии (серия клинических случаев). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 97–102.**

В работе представлены данные о собственных наблюдениях за тремя пациентами с генетически верифицированными семейными случаями наследственной спастической параплегии, вызванной мутациями в гене SPG4. Даны клинические описания, родословные и приводится обсуждение в сравнении с данными опубликованных ранее российских и зарубежных статей. Рассмотренные клинические случаи обращают на себя внимание проявлениями, не часто встречающимися в практике (когнитивный дефицит, деформации конечностей), и демонстрируют дополнительные возможности симптоматической помощи с использованием ботулиновтерапии для облегчения мышечной спастичности в ногах. У всех пациентов зарегистрирован положительный эффект.

**Ключевые слова:** наследственные спастические параплегии, ботулиновтерапия.

**Akhmadeeva LR, Izbuldina KR, Gizatullin RR, Derevyanko KhP, Sharipova AS, Akhmadeeva EN. Hereditary spastic paraplegia (clinical cases). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 97–102.**

In this paper, we present three clinical cases of patients whom we observed with genetically proven familial cases of hereditary spastic paraplegia caused by mutations in SPG4 gene. We give detailed clinical descriptions, pedigrees and discuss these patients comparing them with data published in Russian and international journals. The considered clinical cases attract attention with manifestations that are not often encountered in practice (cognitive deficiency, limbs malformations), and demonstrate additional possibilities for symptomatic relief using botulinum toxin therapy to alleviate muscle spasticity in the legs. All patients registered a positive effect.

**Key words:** hereditary spastic paraplegia, botulinum toxin therapy.

**Введение.** Наследственная спастическая параплегия (НСП), или спастическая спинальная параплегия, относится к группе наследственных (семейных) заболеваний, которые характеризуются прогрессирующей дегенерацией кортикоспинальных путей. Наиболее яркие клинические проявления НСП включают центральные (спастические) парезы в ногах. В настоящее время классификация НСП основывается на генетических данных, при этом особое внимание

обращается на фенотипическую гетерогенность НСП в пределах одной семьи с одинаковым генетическим дефектом. В мире НСП классифицируют с учетом типа наследования и хромосомного локуса, и по состоянию на 20 марта 2022 г. в базе Online Mendelian Inheritance in Man® имеются записи о 76 зарегистрированных вариантах НСП [1].

По клиническим проявлениям болезнь Штрюмпеля подразделяют на простую форму (чистую или изолированную) и форму параплегии «плюс», то есть осложненную развитием дополнительных неврологических и экстрапараллельных симптомов (эпилепсии, задержки психического развития, расстройства

Ответственный автор — Ахмадеева Лейла Ринатовна  
Тел.: +7 (902) 7125839  
E-mail: leila\_ufa@mail.ru

слуха, атрофии зрительных нервов, ретинопатии, мозжечковой атаксии, дизартрии). При любой форме заболевания выделяется основной клинический симптом — центральный нижний парапарез.

Генетическая классификация НСП основана на типе наследования, хромосомном локусе и мутации (если она известна). Наследственные спастические параплегии включают аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-цепленные формы. Для обозначения генетических локусов используется англоязычная аббревиатура гена семейной спастической параплегии — SPG, после которой следует цифра от 1 до 56 и более (в связи с постоянным обнаружением новых видов мутаций). Доля SPG4 в общей структуре спастических параплегий, включая молекулярно нерасшифрованные случаи, составляет 15–25%, а в молекулярно идентифицированных достигает 45–60%. Сегодня в русскоязычной литературе опубликованы подробные обзоры по молекулярно-генетическому разнообразию наследственных спастических параплегий и их ДНК-диагностике [2].

Цель — дать описание собственных наблюдений за тремя пациентами с наследственными спастическими параплегиями, у которых были выявлены мутации в гене SPG4, с проявлениями, отличающимися от классических.

В данной статье мы представляем собственные клинические наблюдения за тремя пациентами, диагностированными как имеющие заболевание НСП неврологами и медицинскими генетиками, двое из которых являются сибсами первой степени родства (родные брат и сестра). Наблюдение за больными проводилось в отделе неврологии Клиники Башкирского государственного медицинского университета в г. Уфе. Родословные построены с использованием разработанного нами программного продукта [3]. Все пациенты, случаи которых нами описаны, дали информированное согласие на осмотр со студентами и молодыми специалистами и публикацию данных об их состоянии без указания персональных данных в научном журнале.

#### Описание клинических случаев.

**Клинический случай 1.** Пациентка Л., 34 лет, предъявляет жалобы на нарушение ходьбы и снижение ее скорости, общую усталость, необычные ощущения в нижних конечностях, которые она называет «конемением», боли в пояснично-крестцовом отделе спины, а также головокружение и периодическую головную боль, которые связывает с понижением артериального давления.

Анамнез заболевания: болеет с детства (с двух-трех лет), когда родители впервые обратили внимание на изменения походки и отставание в физическом развитии. Обращались к педиатру, который лечил пациентку с диагнозом «артроз». Диагноз «наследственная спастическая параплегия» установлен в возрасте 10 лет. В течение последних девяти лет получает курсы ботулинотерапии 3–4 раза в год для уменьшения спастичности мышц ног, после которых отмечает облегчение самостоятельного передвижения, хотя обращает внимание на то, что «положительные эффекты ботулотоксина по прошествии лет снижаются».

Анамнез жизни: родилась первым по счету ребенком в полной семье. Росла и развивалась нормально до появления первых признаков заболевания в возрасте двух лет. Физиологическое развитие — с отставанием. Инвалид III группы. Проживает с гражданским мужем, детей нет. Наследственность отягощена:

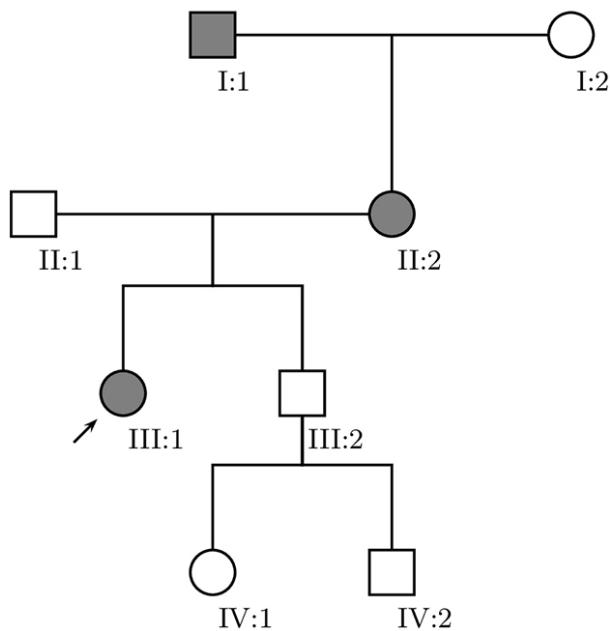


Рис. 1. Родословная №15813144807317 пациентки Л., 34 лет (составлена с использованием сайта медицинских родословных <https://pedigree.varphi.com/>)

у дедушки и матери был выставлен диагноз: «Наследственная спастическая параплегия» (рис. 1). Проведенные ранее операции: удаление папилломы на носу (июль 2021 г.), аппендэктомия.

Объективный статус: соматически значимых патологических изменений не наблюдается.

Неврологический статус: при беседе настроение пациентки ровное, эмоционально уравновешена, расположена к беседе. Внимательна, на поставленные вопросы отвечала правильно. Во времени и в пространстве ориентирована правильно. Клинически — имеется умеренное снижение когнитивных функций, для количественной оценки которого проведено тестирование с использованием Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Получены следующие результаты: оценка внимания — 4 балла, оценка зрительно-пространственной и зрительно-конструктивной способностей — 4 балла, задание на «называние» — 2 балла, оценка речи — 1 балл, абстрактное восприятие — 2 балла, отсроченное воспроизведение — 0 баллов, ориентация — 6 баллов. Суммарный балл — 19, что соответствует деменции умеренной степени выраженности. При тестировании аффективных расстройств с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), показатели тревоги соответствовали 2 баллам, а депрессии — 1 баллу, то есть тревоги и депрессии не выявлено. В сравнении с аналогичным тестированием 6 месяцев назад отчетливой динамики не выявлено.

Двигательная сфера: пациентка передвигается самостоятельно, без дополнительной опоры, походка спастическая с круговыми движениями носков ступней и повернутыми внутрь коленями. Сила мышц в руках — 5 баллов, правая нога проксимально — 3 балла, дистально — 4 балла, левая нога проксимально — 3 балла, дистально — 4 балла. Ограничение активных движений в крупных суставах (больше в коленных). Наблюдается гипертонус в мышцах ног 2–3-й степеней по модифицированной шкале Эш-

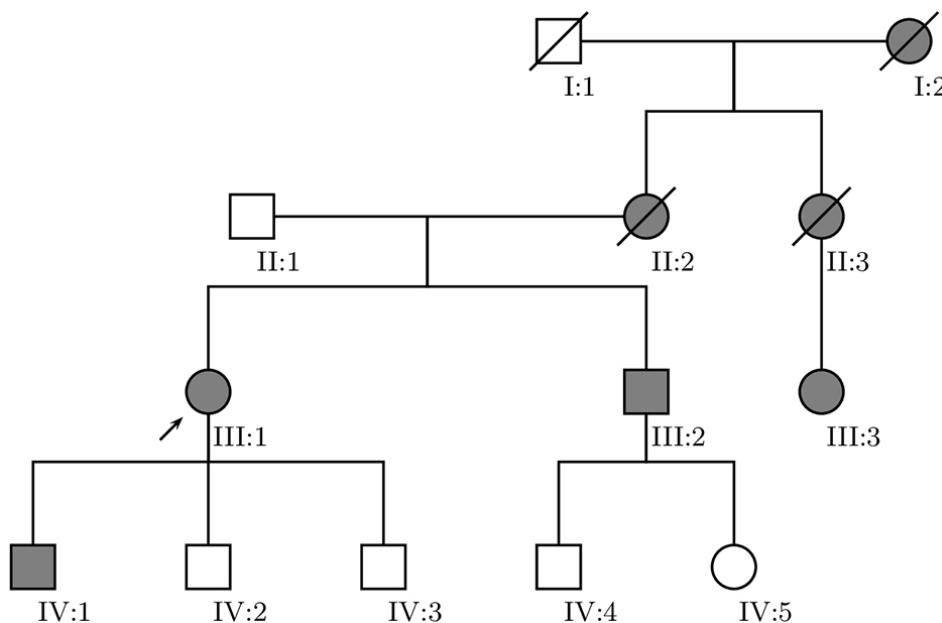


Рис. 2. Родословная №94053435727206 пациентов Ф., 64 лет, и Ф., 61 года (составлена с использованием сайта медицинских родословных <https://pedigree.varphi.com/>)

ворт (Modified Ashworth Scale) (преимущественно в приводящих мышцах бедра, в сгибателях бедра). Угол сгибания стоп равен 90°. Атрофии мышц, фасцикулярных подергиваний, гиперкинезов нет. Пальценосовая проба: выполняет удовлетворительно. Пяточно-коленную пробу выполнить не может. В позе Ромберга устойчива. Глубокие физиологические сухожильные и периостальные рефлексы с рук — нормо рефлексия, с ног — выраженная гиперрефлексия. Положительные стопные патологические рефлексы Бабинского, Россолимо, Оппенгейма и Гордона билатерально. Из изменений чувствительности наблюдаются умеренно выраженные нарушения вибрационного чувства нижних конечностей. Других очаговых нарушений функций центральной и периферической нервной системы не выявлено.

Заключение генетика: «подтверждена мутация в гене SPG4. Выставлен диагноз: наследственная спастическая параплегия Штрюмпеля, аутосомно-доминантное наследование, нижний спастический парапарез, нарушение двигательной функции, социально-бытовой и трудовой адаптации».

Клинико-лабораторные обследования без отклонений от нормы.

**Клинический случай 2.** Пациентка Ф., 64 лет, при осмотре жалуется на нарушение ходьбы, напряжение в икроножных мышцах, появление судорог, особенно в ночное время, ощущения покалывания в нижних конечностях, периодическое недержание мочи.

Анамнез заболевания: впервые заметила нарушение походки в возрасте приблизительно 45 лет. Последние 3–4 года отмечает прогрессирование заболевания в виде усиления нарушения походки, недержания мочи. Регулярно получает курсы ботулинотерапии для уменьшения спастичности мышц ног с положительным, но ослабевающим, с точки зрения пациентки, эффектом на протяжении последних лет.

Анамнез жизни: родилась первым по счету ребенком в полной семье. Росла и развивалась нормально. Физиологическое развитие было, по данным медицинской документации, в соответствии с возрастом.

Инвалид III группы. Проживает с мужем, имеет трех детей. Наследственность отягощена: аналогичная клиническая картина и диагноз «наследственная спастическая параплегия» отмечены у бабушки, матери, родного брата (пациент Ф., 61 года, описан в клиническом случае 3), старшего сына и двоюродной сестры, у которых выявлена одна и та же точковая мутация в гене SPG4 (рис. 2).

Объективный статус: соматически значимых патологических изменений не наблюдается.

Неврологический статус: при беседе настроение пациентки ровное, эмоционально уравновешена, расположена к беседе. Внимательна, на поставленные вопросы отвечала правильно. Во времени и в пространстве ориентирована правильно. Клинически — имеется умеренное снижение когнитивных функций, для количественной оценки которого проведено тестирование с использованием MoCA. Получены следующие результаты: оценка внимания — 2 балла, зрительно-конструктивные/исполнительные способности — 3 балла, задание на «называние» — 1 балл, оценка речи — 1 балл, абстрактное восприятие — 0 баллов, отсроченное воспроизведение — 4 балла, ориентация — 6 баллов. Суммарная оценка составила 17 баллов, что соответствует деменции умеренной степени выраженности. По шкале HADS, так же, как и в клиническом примере 1, тревоги или депрессии не выявлено (3 балла по шкале тревоги и 2 балла по шкале депрессии). До этого пациентка осмотрена 6 месяцев назад, когда результаты по шкале тревоги соответствовали 2 баллам, а по шкале депрессии — 1 баллу, то есть мы видим незначительное нарастание выраженности аффективных расстройств, которые существенной клинической значимости не имели.

Двигательная сфера: походка — спастико-паретическая, с выраженным сгибанием обеих ног в коленях, при ходьбе стопы скользят, особенно левая. Сила мышц в руках — 5 баллов, в мышцах правой ноги проксимально — 4 балла, дистально — 4 балла, в мышцах левой ноги проксимально — 3 балла, дистально — 3 балла. Ограничение активных движений

в крупных суставах. Наблюдается гипертонус в мышцах ног (по модифицированной шкале Эшворта — 3, преимущественно в приводящих и сгибательных мышцах). Угол максимального разгибания в стопах составляет  $35\text{--}40^\circ$ . Атрофии мышц, фасцикулярных подергиваний, гиперкинезов нет. Пяточно-коленную пробу выполнить не может. В позе Ромберга устойчива. Глубокие физиологические сухожильные и периостальные рефлексы с рук — нормо-рефлексия, с ног — выраженная гиперрефлексия. Положительные стопные патологические рефлексы сгибательного и разгибательного типов билатерально. Отмечает парестезии в ногах, при осмотре отмечено умеренно выраженное снижение вибрационного чувства на нижних конечностях. Тазовые дисфункции по типу недержания мочи. Замедлена скорость движения глазных яблок. В остальном — без отчетливых объективных неврологических нарушений. Наблюдаются деформации кистей (рис. 3).

**Заключение генетика:** «Наследственная спастическая параплегия Штрюмпеля, аутосомно-доминантное наследование, нижний спастический парапарез, выраженное нарушение статико-локомоторных функций, социально-бытовой и трудовой адаптации».

В результатах клинико-лабораторных обследований отмечены незначительные отклонения от нормы в виде ускорения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 22 мм/ч (при норме 2–15 мм/ч); гиперКФКемии (175 Ед./л при норме 2–145 Ед./л); гипергликемии (11,39 ммоль/л при норме 3,5–6,4 ммоль/л); повышения концентраций мочевой кислоты (419 мкмоль/л при норме 137–363 мкмоль/л) и холестерина (7,38 ммоль/л при норме 2,5–5,2 ммоль/л) в крови, что может свидетельствовать о возможных воспалительно-дисметаболических расстройствах и требует дальнейшего наблюдения в динамике.

По данным магнитно-резонансного томографического исследования правого и левого коленных суставов: МР-признаки повреждения заднего рога внутреннего мениска, переднего рога наружного мениска II степени по Stoller, синовита. Киста Бейкера. Гонартроз I–II степеней.

**Клинический случай 3.** Пациент Ф., 61 года, жалуется на нарушение ходьбы, скованность в мышцах ног, частые падения, усталость при продолжительной ходьбе.

**Анамнез заболевания:** впервые заметил нарушение походки в возрасте приблизительно 56 лет. Заболевание прогрессирует, нарушение походки усиливается. Впервые получил курс ботулинотерапии для уменьшения спастичности в ногах, отметил положительный эффект в виде улучшения ходьбы.

**Анамнез жизни:** родился вторым по счету ребенком в полной семье. Род и развивался нормально. Физиологическое развитие, согласно имеющимся медицинским документам, было в соответствии с возрастом. Инвалид III группы. Проживает с женой, двое детей. Родословная представлена на рис. 2.

**Объективный статус:** соматически значимых патологических изменений не наблюдается.

**Неврологический статус:** при беседе настроение пациента было ровное, эмоционально уравновешен, расположен к беседе. Внимателен, на поставленные вопросы отвечал правильно. Во времени и в пространстве ориентирован правильно. Клинически — имеется легкое снижение когнитивных функций, для количественной оценки которого проведено тестирование с использованием MoCA и получены



Рис. 3. Деформация пальцев пациентки Ф., 64 лет

следующие результаты: оценка внимания и зрительно-конструктивной/исполнительной способности по 5 баллов по каждой шкале, задание на «называние» — 3 балла, оценка речи — 1 балл, абстрактное восприятие — 0 баллов, отсроченное воспроизведение — 4 балла, ориентация — 6 баллов. Суммарная оценка составила 24 балла, что соответствует деменции легкой степени выраженности. Тревожно-депрессивных расстройств, как в ранее описанных историях пациентов, в данном наблюдении не выявлено: 4 балла по шкале тревоги и 2 балла по шкале депрессии по HADS при двух осмотрах в динамике в течение полугода.

Двигательная сфера: походка — парапаретическая, несколько асимметричная с преобладанием спастичности в правой ноге. Сила мышц в конечностях: в руках — 5 баллов, в мышцах правой ноги проксимально — 4 балла, дистально — 4 балла, в мышцах левой ноги проксимально — 5 баллов, дистально — 5 баллов. Наблюдается незначительное ограничение активных движений в крупных суставах ног. Мышечная гипертония в мышцах-аддукторах и разгибателях (по модифицированной шкале Эшворта — 1+). Атрофии мышц, фасцикулярных подергиваний, гиперкинезов нет.

Пальцено-сальная проба: выполняет удовлетворительно. Пяточно-коленная проба: не выполняет. В позе Ромберга устойчив. Глубокие физиологические сухожильные и периостальные рефлексы с рук — нормо-рефлексия, с ног — выраженная гиперрефлексия. Положительные стопные патологические рефлексы сгибательного и разгибательного типов билатерально. Отмечается легкое снижение вибрационного чувства на нижних конечностях. Замедлена скорость движения глазных яблок. В остальном — без отчетливых объективных неврологических нарушений.

При клинико-лабораторном исследовании крови отклонения от нормы незначительны в виде ускорения СОЭ до 20 мм/ч; пограничной гипергликемии (6,82 ммоль/л) и гиперхолестеринемии (6,73 ммоль/л), что не следует, по всей вероятности, трактовать как показатели соматических заболеваний.

**Обсуждение.** Диагноз НСП выставляется клинически у пациентов с нарушениями ходьбы, спастичностью и слабостью в ногах, в ряде случаев ассоциированных с нарушениями тазовых функций по типу недержания мочи (императивных позывов к мочеиспусканию), при указании на подобные случаи заболевания в семье и у которых исключены приобретенные причины развития спастических параплегий [4]. Подтверждает диагноз идентификация мутаций в гене SPG при ДНК-диагностике. Мутации в гене

SPG4 встречаются часто и могут быть различными по спектру [2]. В литературе многократно подчеркивается, что отсутствие доказанных мутаций в ДНК-анализах пациентов не могут исключить наследственную спастическую параплегию в связи с тем, что мутаций много, вероятно, больше, чем идентифицировано до настоящего времени, и молекулярно-генетическое тестирование проводится не на все даже известные мутации.

У всех описанных нами в настоящей работе пациентов имеются все данные (клинические, анамнестические и молекулярно-генетические) для верификации диагноза НСП с аутосомно-доминантным типом наследования.

Согласно литературным сведениям, SPG4-тип является самой частой аутосомно-доминантной формой НСП [5] и характеризуется так называемым «чистым» фенотипом, как было и в представленных нами случаях. Возраст манифестиации может быть чрезвычайно разным, варьируя от детского (как в нашем клиническом случае 1) до 8-го десятилетия жизни в связи с неполной пенетрантностью; средним возрастом указывается 34 года [1].

Как и при других «чистых» формах НСП, незначительное количество случаев с мутациями в гене SPG4 ассоциированы с дополнительными симптомами. В рассмотренных всех трех случаях это были когнитивные расстройства различной степени выраженности, что согласуется с данными литературы [6]. Обращает на себя внимание вариабельность клинической картины даже в пределах одной семьи, как в приведенных клинических примерах 2 и 3.

Молоткообразные пальцы (*hammer toes*) и полая стопа описаны как нарушения внешнего вида стопы у пациентов с НСП, в нашем клиническом случае 2 наблюдалась молоткообразная деформация пальцев рук (рис. 2). В научной литературе часто упоминается о нарушениях вибрационной чувствительности в дистальных отделах ног при НСП, достигающие 50% среди пациентов. Такие же нарушения показаны и нами в данном наблюдении.

Усталость, боль, слабость в проксимальных отделах нижних конечностях, описанные в классической литературе по данному заболеванию, были выявлены и у наших пациентов.

Тяжесть заболевания, как правило, ухудшается с продолжительностью заболевания, хотя некоторые люди на протяжении долгого времени страдают легкой степенью. Тяжесть заболевания варьируется даже среди членов семьи с одним и тем же фенотипом. После длительной продолжительности заболевания (20 лет) примерно 50% людей нуждаются в помощи для ходьбы, а приблизительно 10% нуждаются в инвалидной коляске. Ощущения спазмов в мышцах нижних конечностей часты и могут развиваться до начала спастичности. Спазмы чаще появляются после физической активности и в большинстве случаев исчезают, когда спастичность становится более тяжелой. Все это было рассмотрено в данном наблюдении за нашими пациентами и согласуется с данными литературы.

Специфического лечения, модифицирующего течение болезни Штрюмпеля, как и большинства нейродегенеративных заболеваний, не существует. Однако есть множество методов помощи, направленных на устранение симптомов заболевания, улучшение мобильности, увеличение диапазона движения и снятие дискомфорта, связанного со спастичностью. Эти методы подразделяются на медикаментоз-

ные (преимущественно с использованием миорелаксантов) и немедикаментозные (включающие в себя разнообразные реабилитационные мероприятия).

Пациенты с представленной патологией имеют умеренные и легкие когнитивные нарушения, которые могут прогрессировать с течением времени. На этапе амбулаторного динамического наблюдения за когнитивным статусом пациента необходимо оценивать как когнитивный, так и эмоциональный статус пациента с целью своевременного выявления дементных и/или эмоциональных нарушений в виде тревоги и депрессии. Они могут существенно ухудшить качество жизни больных или быть причиной для дополнительного внимания со стороны семьи и социальных служб. Наиболее распространенными методами психотерапевтической помощи являются когнитивно-поведенческая и психодинамическая терапии. Формирование позитивного или нейтрального отношения к заболеванию и уменьшение выраженности «поведения избегания» — одна из основных задач построения работы пациента с психотерапевтом. Образовательные программы для пациентов и их родственников с информированием по клинической симптоматике, течению и особенностям заболевания является важным стратегическим компонентом психологической помощи как самому пациенту, так и членам его семьи. Общение в группах поддержки для пациентов с редкими заболеваниями тоже может благоприятно повлиять на эмоциональную составляющую и социальную жизнь пациентов.

F. Diniz de Lima и соавт. в конце 2021 г. опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SPASTOX [7], показавшего на 55 пациентах с НСП безопасность ботулотоксина типа A и его эффективность для уменьшения мышечной гипертонии в аддукторах бедра. В России также используется ботулинотерапия в лечении мышечного гипертонуса [8]. Механизм действия нейропротеина заключается в блокировании высвобождения транспортного белка SNAP-5, который необходим для экзоцитоза ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания. В результате нарушения периферической холинергической передачи в нервно-мышечном синапсе уменьшается сокращение мышц и возникает дозозависимое обратное снижение мышечной силы. Восстановление передачи нервного импульса проходит постепенно за счет образования новых «дочерних» нервных окончаний и формирования их контактов с постсинаптической мембранный поперечно-полосатой мышцы, а затем и восстановления заблокированного «материнского» синапса.

Всем трем пациентам в течение нескольких лет успешно проводится ботулинотерапия в спастичные мышцы ног при информированном согласии самих пациентов различными препаратами ботулотоксина типа A. После курса ботулинотерапии рекомендуются и осуществляются как комплекс лечебной гимнастики, так и ряд других реабилитационных мероприятий. Комбинированная терапия препаратами ботулотоксина типа A с физическими реабилитационными мероприятиями показала свою эффективность и по данным современных западноевропейских публикаций [9].

**Заключение.** У трех пациентов, случаи которых рассмотрены нами в данной работе, были типичные жалобы: нарушение походки, скованность в ногах при движении. Всем больным регулярно проводи-

лась ботулиновая терапия в спастичные мышцы с положительным эффектом.

Особенностями, замеченными нами в приведенных клинических случаях и редко описываемыми в литературных источниках, явились снижение когнитивных функций (до степени деменции), деформация пальцев рук (хотя в литературе чаще приводятся описания аналогичных деформаций пальцев ног) и нарушения функций тазовых органов.

Составляя генеалогическое древо, мы наблюдали проявление заболевания в каждом поколении, что позволило определить аутосомно-доминантный тип наследования.

Приведенные нами клинические примеры показательны в плане диагностики и классических проявлений наследственных спастических параплегий и представляют интерес в качестве дополнительных, редко описанных ранее клинических симптомов, и сведений об эффективности применения современных методов лечения спастичности мышц с использованием препаратов ботулинического токсина типа A.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Phenotypic Series — PS303350. URL: <https://omim.org/phenotypicSeries/PS303350> (20 March 2022).
2. Rudenskaya GE, Kadnikova VA, Ryzhova OP. Common forms of hereditary spastic paraplegias. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019; (2): 94–104. Russian (Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжова О.П. Распространенные формы наследственных спастических параплегий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019; (2): 94–104).
3. Veytsman B, Akhmadeeva L. TEX in the GLAMP world: On-demand creation of documents online. TUGboat 2010; 31 (2): 236–40.
4. Shribman S, Reid E, Crosby AH, et al. Hereditary spastic paraparesis: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. Lancet Neurol 2019; 18 (12): 1136.
5. Fink JK. Hereditary spastic paraparesis: clinical pathologic features and emerging molecular mechanisms. Acta Neuropathol 2013; 126 (3): 307–28.
6. Chelban V, Tucci A, Lynch DS, et al. Truncating mutations in SPAST patients are associated with a high rate of psychiatric comorbidities in hereditary spastic paraparesis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; (88): 681.
7. Diniz de Lima F, Faber I, Servelhere KR, et al. Randomized trial of botulinum toxin type A in hereditary spastic paraparesis — the SPASTOX trial. Mov Disord 2021; 36 (7): 1654–63.
8. Kislyakova EA, Zakharova DA. Effectiveness of botulinum toxin therapy in Strumpel disease. Smolenskiy meditsinskiy al'manakh 2021; (1): 150–4. Russian (Кислякова Е.А., Захарова Д.А. Эффективность ботулиновой терапии при болезни Штюмпеля. Смоленский медицинский альманах 2021; (1): 150–4).
9. Paparella G, Vavla M, Bernardi L, et al. Efficacy of a combined treatment of botulinum toxin and intensive physiotherapy in hereditary spastic paraparesis. Front Neurosci 2020; (4): 111.
10. Jacinto-Scudeiro LA, Dariva Machado G, Ayres A, et al. Are cognitive changes in hereditary spastic paraparesis restricted to complicated forms? Front Neurol 2019; (10): 508.

УДК 617.539

Оригинальная статья

## ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОССИФИЦИРУЮЩЕГО ЛИГАМЕНТОЗА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА (БОЛЕЗНИ ФОРЭСТЬЕ)

**М. Ю. Гончаров** — ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», врач-нейрохирург высшей категории, врач-вертебролог, кандидат медицинских наук; **Д. Д. Масютина** — ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», врач-невролог; **П. И. Бирюков** — ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, врач-ординатор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики.

## FEATURES OF THE NEUROLOGICAL CLINIC, DIAGNOSIS AND RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF OSSIFYING LIGAMENTOSIS OF THE CERVICAL SPINE (FORESTIER'S DISEASE)

**M. Yu. Goncharov** — Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Neurosurgeon, Board Certified, Vertebrologist, PhD; **D. D. Masytina** — Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Neurologist; **P. I. Biryukov** — Ural State Medical University, Resident Doctor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Гончаров М.Ю., Масютина Д.Д., Бирюков П.И. Особенности неврологической клиники, диагностики и результаты хирургического лечения оссифицирующего лигаментоза шейного отдела позвоночника (болезни Форестье). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 102–107.**

Болезнь Форестье — редкое дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника и окружающих превертебральных тканей, проявляющееся вторичной дисфагией на фоне значительной оссификации передней продольной связки при локализации в шейном отделе позвоночника. Цель: проанализировать клиническое течение болезни Форесье, диагностические ошибки и результаты хирургического лечения для улучшения исходов лечения пациентов. **Материал и методы.** На лечении с 2010 по 2020 г. находились пять пациентов с верифицированным диагнозом болезни Форесье, которым проведено хирургическое вмешательство в объеме центральной остеофитэктомии. Предварительно больные были обследованы с целью исключения иных причин дисфагии. **Результаты.** Все пациенты (100%) имели нарушение глотания, ограничение движения, шейный болевой синдром. Средний срок продолжительности нарушения глотания составил 2,8±0,7 года. В послеоперационный период у всех пациентов разрешилось нарушение глотания; послеоперационных осложнений и рецидива дисфагии не наблюдалось. **Заключение.** В ряде клинических случаев постановка диагноза затягивается ввиду трудностей в диагностике дисфагии и клинической интерпретации симптомов. В клинико-инструментальной диагностике ведущее значение принадлежит рентгенографии шейного отдела позвоночника и контрастно-

му исследованию пищевода с барием. Хирургическая коррекция посредством вентральной остеофитэктомии является эффективным, малотравматичным и надежным методом радикального лечения.

**Ключевые слова:** болезнь Форестье, фиксирующий гиперостоз, вентральная остеофитэктомия, дисфагия.

**Goncharov MYu, Masyutina DD, Biryukov PI.** Features of the neurological clinic, diagnosis and results of surgical treatment of ossifying ligamentosis of the cervical spine (Forestier's disease). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 102–107.

Forestier's disease is a rare degenerative-dystrophic disease of the spine and surrounding prevertebral tissues, manifested by secondary dysphagia against the background of significant ossification of the anterior longitudinal ligament in the cervical spine. **Objective:** to analyze the clinical course of Forestier's disease, diagnostic errors and the results of surgical treatment in order to improve patient outcomes. **Material and methods.** From 2010 to 2020, 5 patients with a verified diagnosis of Forestier's disease were treated, who underwent surgical intervention in the scope of ventral osteophytectomy. Previously, patients were examined to exclude other causes of dysphagia. **Results.** All patients (100%) had swallowing disorders, movement restriction, and cervical pain syndrome. The average duration of swallowing disorders was  $2.8 \pm 0.7$  years. In the postoperative period, swallowing disorder was resolved in all patients, postoperative complications and recurrence of dysphagia were not observed. **Conclusion.** In a number of clinical cases, the diagnosis is delayed due to difficulties in diagnosing dysphagia and clinical interpretation of symptoms. In clinical and instrumental diagnostics, radiography of the cervical spine and a contrast study of the esophagus with barium play a leading role. Surgical correction by ventral osteophytectomy is an effective, low-traumatic and reliable method of radical treatment.

**Key words:** Forestier's disease, fixing hyperostosis, ventral osteophytectomy, dysphagia.

**Введение.** В последнее время, согласно литературным данным и по нашим собственным наблюдениям, наметилось увеличение количества клинических случаев, связанных со значительной осификацией передней продольной связки в шейном отделе позвоночника и проявляющихся у пациентов вторичным нарушением глотания в связи с компрессией задней стенки пищевода. Такую своеобразную форму невоспалительного дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, очень напоминающую по формальным признакам грубый спондилез, описали в 1950 г. J. Forestier и J. Rots-Querol, предложив называть ее анкилозирующими старческим гиперостозом позвоночника. В последующем в литературе это заболевание стали описывать под названием «болезнь Форестье», или «фикссирующий лигаментоз», «фикссирующий гиперостоз», Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) [1–4]. Объем публикаций по анализу этого заболевания небольшой, и количество описываемых случаев в литературе, по данным базы PubMed, не более 15, поэтому высчитать частоту встречаемости данной патологии, особенно в Российской Федерации, крайне сложно. В связи с редкостью патологии и неспецифичностью клинических проявлений, неосведомленностью врачей общей практики и врачей-специалистов диагностический поиск затруднен и может затягиваться на годы. До установления верного диагноза пациент вынужден длительное время обследоваться у терапевтов, гастроэнтерологов, ЛОР-врачей, хирургов, неврологов, что постепенно ухудшает качество жизни больного за счет нарушения пищеварения, прогрессирующего снижения массы тела.

В основе заболевания лежит окостенение передней продольной связки, чаще в шейном и грудном отделах позвоночника, при этом более характерен дебют с верхне- и среднегрудных отделов с преимущественно правосторонней осификацией [3, 5, 6]. Заболевание относится к группе дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, причина его до конца не ясна. При этом одним из провоцирующих факторов его развития может быть хроническая интоксикация (тонзилогенная, туберкулезная и др.).

При болезни Форесье передняя продольная связка также активно продуцирует кость. Этот про-

цесс начинается вблизи межпозвоночных дисков, причем одновременно на нескольких уровнях позвоночного столба. По мере продуцирования кости передняя продольная связка отодвигается от позвоночника, все время непосредственно покрывая позвоночный столб, а вовсе не отслаиваясь от него, как пишут некоторые авторы [7, 8]. Эти гиперостозные напластования, прочно сросшиеся с телами позвонков, покрывают их спереди и по бокам, в итоге лишая их всякой подвижности. Таким образом, окостенение передней продольной связки приводит к анкилозированию (обездвиживанию) позвоночника. В качестве компенсаторных механизмов на выраженном окостенении на уровне 2–3-го межпозвоночных дисков развиваются неоартрозы со значительными костными разрастаниями в виде шипов. Последние в шейном отделе за счет локального сдавления задней стенки пищевода могут быть причиной затрудненного глотания, а в грудном — при постоянном раздражении пищевода — причиной образования дивертикулов. Кроме непосредственного механического сдавления пищевода, на фоне раздражения стенки пищевода развивается рефлекторный мышечный спазм, а также воспалительные изменения мягких тканей с последующим рубцеванием и сдавлением стриктурами извне. Именно нарушения глотания и эти образования в пищеводе являются причиной обращения за медицинской помощью, в остальном клиника скучная и неспецифичная: может наблюдаться дискомфорт, скованность, усиливающаяся в утренние часы после сна, к концу дня, после физической нагрузки, длительной статической позы [2, 3, 7–11].

При обследовании пациентов можно выявить пальпируемые остеофиты через переднебоковую поверхность шеи, ограничение движений в шейном отделе позвоночника, общую астенизацию из-за нарушения пищеварения [11]. Ведущее значение имеют рентгенологические методы, а именно рентгенография шейного или грудного отделов позвоночника в двух проекциях и рентгеноконтрастное исследование пищевода с барием [1, 9, 12]. Рентгенологическими критериями являются непрерывность осификации передней продольной связки на протяжении не менее четырех соседних сегментов позвоночника; отсутствие или слабо выраженные признаки дегенеративных изменений межпозвоночных дисков (их высота, отсутствие вакуум-феномена и краевого склероза тел позвонков), отсутствие рентгенологиче-

Ответственный автор — Масютина Дарья Дмитриевна  
Тел.: +7 (982) 6399979  
E-mail: dasmas37@mail.ru

ских признаков анкилоза дугоотростчатых суставов и сакроилеита [10]. Довольно четкая и характерная рентгенологическая картина позволяет без затруднений поставить диагноз.

Поздние этапы болезни характеризуются наличием обширных и массивных поднадкостничных костных напластований, сплошной полосой покрывающих передние и боковые поверхности тел позвонков, сливающихся с ними игибающихся межпозвоночные диски. Толщина костных напластований иногда более или менее равномерная, но чаще различается не только на уровне разных сегментов, но и на уровне тел позвонков и дисков и может достигать 1–1,5 см [2, 3]. Высота дисков нормальная или несколько уменьшена, если ее уменьшение произошло до начала гиперостоза. Но если гиперостозу предшествовал выраженный остеохондроз, то и его признаки сохраняются: умеренное или значительное уменьшение высоты дисков, краевые костные разрастания по типу остеохондроза, субхондральный остеосклероз [12–14].

Тактика лечения болезни Форестье зависит от выраженности дисфагии: в случае легких проявлений проводят консервативную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (в случае явлений одинофагии), миорелаксантами, физиопроцедуры. Однако, учитывая редкость заболевания и сложность диагностики, чаще окончательный диагноз устанавливается у пациентов с уже выраженной дисфагией и значительным разрастанием остеофитов, применение консервативной терапии в таком случае представляется нецелесообразным, поэтому основным методом лечения болезни Форестье является хирургическая коррекция — остеофитэктомия [1, 3, 10, 13–16].

Цель — проанализировать клиническое течение болезни Форестье, диагностические ошибки и результаты хирургического лечения для улучшения исходов лечения пациентов.

**Материал и методы.** В период с 2010 по 2020 г. в нейрохирургическом отделении ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» на обследовании и лечении находились пять пациентов с верифицированным диагнозом болезни Форестье. Критерии включения: наличие верифицированной болезни Форестье у пациентов любого пола и возраста, проходивших лечение в нейрохирургическом отделении СОКБ №1, критерии исключения — установленный диагноз болезни Бехтерева, анкилозирующего спондилоартрита.

Все пациенты были мужского пола. Средний возраст пациентов составил  $58 \pm 4$  лет.

Всем пациентам с диагностической целью проведен неврологический осмотр, консультация ЛОР-врача, исследованы основные лабораторные показатели (общий анализ крови, общий анализ мочи, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, креатинин, мочевина, глюкоза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), выполнена рентгенография шейного отдела позвоночника в двух проекциях, компьютерная и магниторезонансная томография шейного отдела позвоночника, рентгеноконтрастное исследование пищевода с барием. Болевой синдром оценивался по визуальной аналоговой шкале.

Данные исследования представлены в абсолютных значениях. Средние значения количественных показателей (средний возраст пациентов и продолжительность нарушения глотания) представлены

в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение показателя,  $m$  — ошибка средней.

**Результаты.** Клиническая картина заболевания у всех больных проявлялась умеренной болью в шейном отделе позвоночника, ограниченностью движений в шейном отделе позвоночника, нарушением глотания (100%), а одного пациента беспокоило затруднение дыхания, особенно в горизонтальном положении и в ночной период. Боль и скованность в шейном отделе позвоночника у всех пациентов — изначально преходящая — постепенно приобретала практически постоянный характер, усиливаясь в утренние часы и после длительной статической нагрузки, но не достигала высокой интенсивности (2–5 баллов по визуальной аналоговой шкале). В части случаев, вероятно, болевой синдром нельзя всецело связывать исключительно с осификацией передней продольной связки в связи с наличием у пациентов иных дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника. Стоит отметить, что у большинства больных нарушение глотания носило прогрессирующий характер и первоначально проявлялось нарушением прохождения твердой пищи, а затем — и жидкой. Средний срок продолжительности нарушения глотания составил  $2,8 \pm 0,7$  года и был связан с трудностями интерпретации и диагностики клинических симптомов пациентов в лечебно-профилактических учреждениях первичного обращения. Впоследствии пациентов после приемов гастроэнтерологов или с описанными рентгенограммами (с выявленными экзогенными стенозами пищевода) направляли на консультацию невролога или нейрохирурга.

При неврологическом осмотре двигательных и чувствительных нарушений не наблюдалось, что говорит об отсутствии вовлечения в патологический процесс спинного мозга и развития шейной миелопатии. Важным в дифференциальной диагностике является то, что бульбарных и псевдобульбарных нарушений также не было выявлено.

Предоперационное обследование включало рентгенографию шейного отдела позвоночника в двух проекциях, компьютерную и магниторезонансную томографию шейного отдела позвоночника с целью исключения грыж межпозвоночных дисков, дискоартрогенных стенозов и компрессии нейрососудистых образований позвоночного канала. Рентгенологическая картина сформировавшегося выраженного фиксирующего гиперостоза была настолько патогномонична, что дифференциальной диагностики чаще не требовала (рисунок).

Внешняя компрессия пищевода, вторичная по отношению к передним шейным остеофитам, была рентгенографически подтверждена с помощью предоперационного рентгеноконтрастного исследования пищевода с барием. Предоперационная эзофагограмма показала, что обструкция пищевода присутствовала на одном уровне у трех пациентов и двух уровнях — у двух больных. Уровень C3—C4 был задействован у двух пациентов, C4—C5 — у двух и C5—C6 — у одного обследованного.

Все пациенты были консультированы штатным оториноларингологом медицинского учреждения с целью диагностики других причин дисфагии.

Для исключения иных причин нарушения глотания проводилась комплексная оценка состояния пациента, включающая осмотр ЛОР-врача (исключение заболеваний и травм глотки (паратонзиллярный абсцесс, ангина, аллергический отек), неврологиче-



Рентгенограмма шейного отдела позвоночника в боковой проекции при болезни Форесье

ский осмотр (исключение бульбарного и псевдобульбарного синдромов, характерных для сосудистых заболеваний головного мозга, болезни Паркинсона, ботулизма, миастении), лабораторные исследования (общий анализ крови, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) для исключения воспалительного характера обнаруженных патологических изменений: при болезни Форесье данные показатели остаются в пределах нормы. После тщательной оценки и исключения других внутренних или внешних причин нарушения глотания рассматривался алгоритм хирургической коррекции этого необычного и редкого клинического заболевания.

Учитывая морфогенез осифицирующего лигаментоза, отсутствие эффекта от проведенных ранее медикаментозных мероприятий, а также принимая во внимание прогрессирующий характер вторичной дисфагии, все представленные пациенты были прооперированы.

Хирургические вмешательства были проведены в объеме резекции костных разрастаний передней продольной связки из центрального доступа по внутреннему краю грудино-ключичной сосцевидной мышцы, остеофитов, декомпрессии пищевода, а в одном из случаев — и гортани.

В ранний послеоперационный период не было зафиксировано никаких послеоперационных осложнений, включая повреждение пищевода, рецидивирующий паралич гортани, раневую инфекцию или раневые гематомы.

У всех пациентов было разрешение дисфагии, а у одного больного купировалась клиника затрудненного дыхания в ближайший послеоперационный период (в течение двух недель). Послеоперацион-

ные рентгенограммы продемонстрировали полное удаление остеофитов.

При отдаленном наблюдении в сроки от 1 до 3 лет ни один пациент не сообщил о рецидиве дисфагии. Заключительное рентгенографическое обследование шейного отдела позвоночника показало минимальный рост остеофитов в виде осификации остатков передней продольной связки выше или ниже уровня проведенного хирургического вмешательства.

**Обсуждение.** В нашем исследовании у пациентов доминировали симптомы в виде болей в шейном отделе позвоночника, нарушения глотания. Известно, что, кроме дисфагии, синдром Форесье вызывает горланный стридор, одышку, храп и охриплость. Другими важными симптомами, обусловленными заболеванием, являются скованность и боль в спине, боль, связанная с тендинитом, миелопатия, вызванная компрессией ядра при окостенении задней продольной связки, и боль, сопряженная с позвоночными осложнениями, такими как перелом или подвывих.

Как уже было сказано ранее, верификация заболевания сопряжена с определенными трудностями у пациентов с неуточненным нарушением глотания; среди наших больных требовалось не менее двух лет, прежде чем диагноз был установлен верно. Это может быть связано с низкой осведомленностью о данной патологии врачей первичного звена и узких специалистов на амбулаторном приеме, а также об отсутствии выработанного алгоритма действий при обращении пациентов с жалобой на нарушение глотания. Для эффективной диагностики и лечения заболевания необходимо исключить наиболее частые причины дисфагии, что возможно при привлечении ряда узких специалистов. Неврологом исключается нарушение глотания в рамках псевдобульбарного и бульбарного синдромов (при сосудистых, воспалительных, демиелинизирующих и инфекционных заболеваниях головного мозга, нейродегенеративных заболеваниях, боковом амиотрофическом склерозе), нарушение нейромышечной передачи при миастении. Оториноларингологом исключаются заболевания глотки и ротовой полости — острый тонзиллит, фарингит, грибковые инфекции, опухоли ротовоглотки, инородные тела. Гастроэнтерологом исключаются различные заболевания пищевода и желудка, сопровождающиеся нарушением глотания, в частности рак пищевода, пептические стриктуры, дивертикул, ахалазия пищевода. Может также потребоваться консультация ревматолога для исключения дисфагии при некоторых системных заболеваниях. Учитывая относительную доступность и низкую стоимость на ранних этапах обследования для уточнения генеза нарушения глотания целесообразно проведение рентгенографии шейного и грудного отделов позвоночника, где при должной настороженности можно заподозрить начальные признаки болезни Форесье.

Болезнь Форесье, или «фикссирующий гиперостоз», обычно наблюдается у лиц среднего и чаще пожилого возраста, что подтверждается и нашей группой пациентов. Помимо того, по данным B. Mazieres, болезнь Форесье ассоциируется с высоким риском метаболического синдрома. Имеются данные о связи с сахарным диабетом, дислипидемией, гиперурикемией, злоупотреблением алкоголем и погрешностями в питании [17].

Важно отметить, что осифицирующий лигаментоз может быть предпосылкой пациентов к неста-

бильным переломам позвоночника, даже от низкоэнергетической травмы, что нужно обязательно иметь в виду при назначении лечения.

Необходимо учитывать, что заболевание может носить системный характер. На поздних стадиях выявляют периферические изменения в виде поражения собственной связки надколенника, подошвенного апоневроза, также может вовлекаться задняя продольная связка позвоночника с картиной стеноза спинномозгового канала. В ряде редких случаев необходимо проводить дифференциальную диагностику, в первую очередь с болезнью Бехтерева, отличительные признаки которой — отсутствие анкилозирования суставных отростков, межпозвоночных дисков и реберно-позвоночных сочленений.

Основным методом лечения болезни Форестье является хирургическая коррекция — остеофитэктомия — ввиду того, что большинство пациентов имеют дисфагию и нарушения питания.

T. Buntnaprasert с соавт. в 2021 г. провели обзор 10 статей о хирургическом лечении болезни Форестье, которые включали переднюю шейную остеофитэктомию без дополнительной фиксации, в одном наблюдении при многоуровневом поражении выполнили корпэктомию, в одном — переднюю шейную дисцектомию со стабилизацией пластиной сляния и еще в одном — переднюю шейную остеофитэктомию с установкой протеза PEEK и центральной пластиной. Все случаи были со значительным улучшением без рецидива заболевания, и только у одного пациента выявили послеоперационные осложнения. Катамнез прослежен до трех лет. Авторы делают выводы о высокой эффективности хирургического лечения, но при этом у больных с выполненной центральной фиксацией описывают ограничение подвижности в сегменте [18]. Мы оперативное лечение проводили только в объеме остеофитэктомии, все пациенты отметили улучшение в послеоперационный период, без последующего ограничения подвижности.

Y.S. Chung с соавт. проанализировали исходы хирургического лечения у 17 из 21 пациентов. Авторы делают выводы о том, что хирургическое удаление передних остеофитов шейного отдела позвоночника — эффективный вариант лечения дисфагии, а целью операции должно быть удаление как можно большего объема остеофитов, чтобы обеспечить достаточный объем декомпрессии после операции [19].

Y.C. Lui Jonathan с соавт. сообщили о хирургическом лечении шести пациентов. Пациенты были оперированы в среднем через 2,5 года с момента появления дисфагии, что совпадает с нашими наблюдениями. Результаты хирургического лечения в объеме передней остеофитэктомии оценены как хорошие. У одного пациента было осложнение в виде послеоперационной превертебральной гематомы. Авторы приходят к выводу о том, что хирургическое лечение является эффективным и безопасным методом лечения и должно проводиться в более ранние сроки после выявления причины вторичной дисфагии [20]. Учитывая результаты нашего исследования, мы согласны с тем, что хирургическое лечение, проведенное в более ранние сроки, — радикальный и эффективный метод лечения оссифицирующего лигаментоза, без возникновения рецидивов заболевания в отдаленные сроки наблюдения пациента.

#### **Выходы:**

1. Оссифицирующий лигаментоз (болезнь Форестье) при локализации в шейном отделе позвоночника может клинически проявляться вторичной дисфагией.

2. Ведущими методами диагностики данного заболевания являются рентгенография шейного отдела позвоночника и рентгеноконтрастное исследование пищевода с барием.

3. Выявление при опросе и уточнении причины дисфагии у пациентов может сопровождаться диагностическим находками в виде болезни Форестье.

4. Хирургическая коррекция посредством центральной остеофитэктомии является эффективным, малотравматичным и надежным методом радикального лечения.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### **References (Литература)**

1. Bunchuk NV. Rheumatic diseases of the elderly (Selected). Moscow: MEDpress-inform, 2010; 270 p. Russian (Бунчук Н. В. Ревматические заболевания пожилых (Избранные). М.: МЕДпресс-информ, 2010; 270 с.).
2. Goncharov MYu, Prokopenko VS. Forestier disease as a cause of secondary dysphagia in neurological practice. Ural Medical Journal 2017; 10 (154): 19–21. Russian (Гончаров М. Ю., Прокопович В. С. Болезнь Форестье как причина вторичной дисфагии в неврологической практике. Уральский медицинский журнал 2017; 10 (154): 19–21).
3. Starkova AS, Erdes ShF. Difficulties in the diagnosis of idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier disease). Rheumatology Science and Practice 2016; 54 (suppl. 1): 80–2. Russian (Старкова А. С., Эрдес Ш. Ф. Сложности в диагностике идиопатического гиперостоза скелета (болезни Форестье). Научно-практическая ревматология 2016; 54 (прил. 1): 80–2).
4. Zárate-Kalfópolos B, Jerez-Saldaña O, Romero-Vargas S, et al. Forestier disease. Case report and literature review. Cir Cir 2012; 80 (5): 451–4.
5. Resnick D, Niwayama G. Diagnosis of bone and joint disorders. Philadelphia; L.: W. B. Saunders, 1981; 1260 p.
6. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. Eur Spine J 2009; 18 (2): 145–56.
7. Loginov NV. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: diagnostic difficulties in a patient with dysphagia and dyspnea. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald 2018; 26 (4): 528–32. Russian (Логинов Н. В. Диффузный идиопатический скелетный гиперостоз: сложности диагностики у пациента с дисфагией и диспнозом. Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова 2018; 26 (4): 528–32).
8. Bashkova IB, Madyanov IV. Ankylosing spondylitis: diagnostic aspects and the importance of non-steroidal anti-inflammatory drugs in its treatment (to help a general practitioner). Russian Medical Journal 2016; 24 (2): 101–8. Russian (Башкова И. Б., Мадянов И. В. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики). РМЖ 2016; 24 (2): 101–8).
9. Bunchuk NV, Agababov SF. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Rheumatology 1986; (3): 44. Russian (Бунчук Н. В., Агабабов С. Ф. Диффузный идиопатический гиперостоз скелета. Ревматология 1986; (3): 44).
10. Kadyrova LR, Bashkova IB, Kiseleva IN, et al. Patient with back pain: what is hidden under the diagnosis of osteochondrosis. Russian Medical Journal 2016; (14): 886–93. Russian (Кадырова Л. Р., Башкова И. Б., Киселева И. Н. и др. Пациент с болью в спине: что скрыто под диагнозом «остеохондроз». РМЖ 2016; (14): 886–93).
11. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles for the treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. Rheumatology Science and Practice 2016; 54 (3): 247–65. Russian (Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Карапетев А. Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология 2016; 54 (3): 247–65).
12. Kryukov AI, Geht AB, Romanenko SG, et al. Paresthesia of the upper respiratory tract. Bulletin of Otorhinolaryngology 2014; (6): 76–80. Russian (Крюков А. И., Гехт А. Б., Романенко С. Г. и др. Парестезии верхних дыхательных путей. Вестник оториноларингологии 2014; (6): 76–80).

13. Holgate RL, Steyn M. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: diagnostic, clinical, and paleopathological considerations. *Clin Anat* 2016; 29 (7): 870–7. DOI: 10.1002/ca.22716.
14. Resnick D, Saul S, Robins JM. Diffuse idiopathic ankylosing skeletal hyperostosis («DISH»): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology* 1975; (115): 513–24.
15. Kirilenko SI, Litvin AA, Kryzh SA, et al. Dysphagia as a result of compression of the esophagus by osteophytes of the cervical spine. *Surgery News* 2015; 23 (6): 688–92. Russian (Кириленко С.И., Литвин А.А., Крыж С.А. и др. Дисфагия как следствие компрессии пищевода остеофитами шейного отдела позвоночника. *Новости хирургии* 2015; 23 (6): 688–92).
16. Aydin E, Akdogan V, Akkuzu B, et al. Six cases of Forestier syndrome, a rare cause of dysphagia. *Acta Otolaryngol* 2006; 126 (7): 775–8.
17. Mazieres B. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier-Rotes-Querol disease): what's new? *Joint Bone Spine* 2013; 80 (5): 466–70. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.02.011.
18. Bunmaprasert T, Trirattanapikul V, Sugandhavesa N, et al. Reducible nonunited type ii odontoid fracture with atlantoaxial instability: outcomes of two different fixation techniques. *Int J Environ Res Public Health* 2021; (18): 79–90.
19. Liu J, Hai Y, Kang N, et al. Risk factors and preventative measures of early and persistent dysphagia after anterior cervical spine surgery: a systematic review. *Eur Spine J* 2018; (27): 1209–18. DOI: 10.1007/s00586-017-5311-4.
20. Lui Jonathan YC, Sayal P, Prezerakos G, et al. The surgical management of dysphagia secondary to diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2018; (167): 36–42. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.02.010.

УДК 616.8:616-006]-07

Клинический случай

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**З.А. Гончарова** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, доцент, доктор медицинских наук; **О.В. Милованова** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, врач-невролог неврологического центра; **Н.Ю. Манасян** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии.

## DIAGNOSTIC DIFFICULTIES OF PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROME (CLINICAL CASE)

**Z.A. Goncharova** — Rostov State Medical University, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Associate Professor, DSc; **O.V. Milovanova** — Rostov State Medical University, Neurological Center, Neurologist; **N.Yu. Manasyan** — Rostov State Medical University, Resident of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Гончарова З.А., Милованова О.В., Манасян Н.Ю.** Трудности диагностики паранеопластического неврологического синдрома (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 107–111.

В статье представлен редкий случай сочетания двух паранеопластических синдромов на этапе доклинического выявления новообразования. Данный пример является яркой иллюстрацией сложности диагностики паранеопластических синдромов на раннем этапе, что обусловлено появлением неврологической симптоматики до выявления первичной опухоли.

**Ключевые слова:** паранеопластический синдром, миастенический синдром, синдром Ламберта — Итона, мозжечковая дегенерация.

**Goncharova ZA, Milovanova OV, Manasyan NYu.** Diagnostic difficulties of paraneoplastic neurological syndrome (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 107–111.

The article presents a rare case of a combination of two paraneoplastic syndromes at the stage of preclinical detection of neoplasm. This example is a vivid illustration of the complexity of the diagnosis of paraneoplastic syndromes at an early stage, associated with the appearance of neurological symptoms prior to the detection of the primary tumor.

**Key words:** paraneoplastic syndrome, myasthenic syndrome, Lambert — Eaton syndrome, cerebellar degeneration.

**Введение.** Паранеопластический неврологический синдром (ПНС) является редким иммуноопосредованным последствием иммунного перекрестного ответа между злокачественным новообразованием и нервной системой. При ПНС опухолью вырабатывается аутоантител, на который направлен иммунный ответ, в виде образования антител, что обеспечивает прямую биологическую связь между раком и ПНС [1].

Выявляют широкий спектр аутоантител, каждое из которых обуславливает определенную клиническую картину ПНС и ассоциировано чаще всего с определенным новообразованием (табл. 1). Анти-тела могут быть нацелены на внутриклеточные белки, следовательно, показывают ограниченное прямое

патогенное действие, а могут оказывать влияние на белки клеточной поверхности, в связи с этим считаются непосредственно патогенными, так как могут вызывать фиксацию комплемента, интернализацию рецептора [1, 2].

ПНС встречается менее чем у 1% онкобольных [3], по данным других источников, ПНС развивается у 1:300 пациентов с опухолью, но на уровне популяции населения заболеваемость составляет от 1–8:100000 человек [4]. Неврологическая симптоматика развивается подостро (от 3 до 10 месяцев) и часто (в 60–70%) опережает развитие основного заболевания. Такие показатели указывают на продолжжающееся «непризнание» важности ПНС как диагностического критерия опухоли.

В 2021 г., в связи с увеличением знаний, выявлением новых аутоантител, ассоциированных с ПНС, группой экспертов разработаны новые диагностиче-

Ответственный автор — Милованова Ольга Владимировна  
Тел.: +7 (909) 4306464  
E-mail: manyaha@bk.ru

Таблица 1

## Антитела, ассоциированные с паранеопластическим неврологическим синдромом

Антитела	Демография и частота встречаемости опухолей	Основные ассоциированные типы опухолей	Преобладающие ассоциированные синдромы
Hu (ANNA-1)	Мужчины ~75%. Средний возраст — 60 лет. Частота опухолей до 98% с 4-летним наблюдением после начала ПНС	Мелкоклеточный рак легкого (~75%), другие новообразования легких, простаты, молочных желез, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, яичника	Сенсорная нейропатия (~50%); мозгечковая атаксия/PCD (~20%); лимбический или кортикальный энцефалит (до ~20%); ромбэнцефалит (до ~20%); сенсомоторная нейропатия (~5%); вегетативная дисфункция (до ~24%); мультифокальный дефицит (~20%); миелоневропатия
Yo (PCA-1)	Почти всегда женщины. Средний возраст — 60 лет. Опухоль диагностируется ~90–100%	Молочные железы (~20%), яичники/фаллопиева труба (~60%). Редко у мужчин: аденоакарцинома верхних отделов желудочно-кишечного тракта или простата	Прогрессирующая мозгечковая дегенерация (~90%); периферическая невропатия (10%); миелоневропатия — недавно зарегистрированные
Ri (ANNA-2)	В основном (~80%) женщины. Средний возраст — 60 лет. Ассоциированы ~90% с опухолью	В основном молочные железы (до 70%) и легкие (до 25%)	Мозгечковый синдром (~66%); опсклонус±миоклонус (~30%); дистония и паркинсонизм (~20%)
Ma1 (PNMA 1 and 2)	Мужчины ~40–75%. Средний возраст — 60 лет. Опухоль у 77–100%	Различные, включая легкие/плевру (~30%), яичко, рак молочной железы, рак почек и меланому	Лимбический и/или мозговой энцефалит (~45–65%); синдром мозгечка/ствола мозга (до ~75%); периферическая невропатия (~10%)
Ma <sup>2</sup> /Ta (только PNMA2)	Мужчины 75%. Средний возраст — 30 лет. У женщин — 60 лет. Опухоль диагностируется ~90%	Чаще всего зародышевые клетки яичек (до ~70%) или опухоли легких (не SCLC)	Энцефалит — лимбический, диэнцефальный и/или ствол мозга (95%), «классический» лимбический (~25%). Отличительные аспекты включают чрезмерную дневную сонливость (~30%) и аномалии движения глаз у пациентов с энцефалитом (~90%)
Амфифизин	Мужчины и женщины — 40:60, большее количество женщин (~90%) при нейропатии. Средний возраст — 65 лет. Злокачественность в ~80% (у пациентов только с антителами к амфифизину)	Рак легких (в основном SCLC) (~70%), рак молочной железы (~25%)	Общие ассоциации включают невропатии (~60%) и расстройства жесткого спектра человека (~30–40%), а также миелопатию, энцефалит/энцефалопатию, мозгечковую атаксию и миелоневропатия
Zic4	Почти 90% мужчин. Средний возраст 60 лет. ~90% с опухолью (у пациентов только с антителами Zic4 и без других AT)	Мелкоклеточный рак легкого у ~90% пациентов с Zic4	PCD наиболее распространен как в изолированных Zic4, так и в Zic4 + других онконевронных антителах
KELCH11 (KLHL11)	В клинических когортах все пациенты мужчины. Средний возраст 35–40 лет. Опухоль ~70%	~65% рака яичек (в основном семинома). В серологических исследований также обнаруживается с тератомой (яичником или яичком) и NMDAR-Ab-E	Ромбэнцефалит, с атаксией (~80%), диплопией (~60%), головокружением (~50%) и слуховыми симптомами (потеря слуха и шум в ушах ~40% каждый, тиннитус часто раннее проявление), дизартрия (~30%) и судороги (~20%)
mGluR1	Мужчины и женщины ~2:1. Средний возраст — 55 лет. Опухоль ~11%	Лимфома Ходжкина, кожная Т-лимфома	Мозгечковый синдром (~90%) + когнитивные/психиатрические особенности
mGluR5	Мужчин и женщин поровну. Средний возраст — 30 лет, включая педиатрические случаи. Опухоль ~60%	Лимфома Ходжкина, МСЛИ	Нервно-психический и когнитивный дефициты, плохой сон, судороги; синдром Оффелии
Tr/DNER	~80% мужчины. Средний возраст — 60 лет	Лимфома Ходжкина (~90%)	Преимущественно мозгечковый синдром, часто чистый при HL
CV2/CRMP5	~75% мужчин. Средний возраст — 60 лет. Опухоль ~90%	МСЛИ и тимома	Различные, включая невропатию (в основном асимметричную болезненную полирадикулопатию), мозгечковую атаксию, хорею, увею/поражение сетчатки, LEMS, миелоневропатию
LEMS — VGCC: тип P/Q LEMS — Sox1 (AGNA1)	При паранеопластических и непаранеопластических МСЛИ. Средний возраст приходится на начало 60 лет. ~70% МСЛИ имеют основной рак. ~2/3 паранеопластических больных составляют мужчины	МСЛИ	Пациенты с антителами VGCC могут присутствовать только с МСЛИ или МСЛИ + мозгечковая дегенерация. Антитела VGCC могут также обозначать атаксию без LEMS в ~40% при раке легких PCDSox1. Указывает на паранеопластическую LEMS (наблюдается в ~60% паранеопластических, но не в идиопатических случаях); фон Sox положительная скорость ~20–30% в МСЛИ±Hu антителах

Окончание табл. 1

Антитела	Демография и частота встречаемости опухолей	Основные ассоциированные типы опухолей	Преобладающие ассоциированные синдромы
Ретинопатии MAR	>80% — мужчины. Средний возраст — с середины 50 лет	В основном кожная меланома	Куриная слепота, фотопсии, дефицит поля зрения и снижение остроты зрения
Восстановление CAR:75	От 40 до 60% женщины. Средний возраст — 60 лет	Мелкоклеточный рак легкого, простаты и эндометрия, но также обнаруживается при пигментном ретините	Безболезненная потеря зрения и увеит
NMDAR-антитела	~80% женщин. Средний возраст — 27 лет. ~30% с тератомой	Главным образом тератома яичников, особенно у женщин в возрасте <45	NMDAR-Ab-E: психиатрические особенности, судороги, двигательные расстройства, дизавтономия
Антитела к рецептору ГАМК А/В ГАМК А	Мужчин и женщин поровну. Средний возраст — 40 лет (но может поражать детей). Опухоль у 60% взрослых (10% детей)	Тимома	Острый энцефалит с выраженным припадками, включая эпилептический статус и фокальную эпилепсию
АТ к рецептору AMPA	Женщины ~70%. Средний возраст — 55 лет. Опухоль ~50%	Легкие, молочные железы, вилочковая железа, яичники	Энцефалит, часто тяжелый и острый. Спутанность сознания и выраженный дефицит памяти могут проявляться как с припадками, так и без них
Антитела к CASPR2	Мужчины ~90%. Средний возраст — 60 лет. Опухоль до 40% (синдром Морвана)	Тимома	Синдром Морвана преобладает в паранеопластической группе. Другие проявления включают лимбический энцефалит, мозгечковый синдром, изолированную нейромиотонию, миокимию, синдром болезненного периферического нерва

Таблица 2

## Классификация паранеопластических проявлений (2021 г.)

Высокий риск связи с опухолью	
Центральная нервная система	Периферическая нервная система и нервно-мышечные соединения/мышцы
Энцефаломиелит	Подострая сенсорная нейропатия
Лимбический энцефалит	Хроническая желудочная псевдообструкция (нейропатия)
Быстро прогрессирующий мозгечковый синдром	Миастенический синдром Ламберта—Итона
Опсоклонус — миоклонус	Дерматомиозит
Промежуточный риск	
Центральная нервная система	Периферическая нервная система и нервно-мышечные соединения/мышцы
Стволовой энцефалит	Синдром ригидного человека
Изолированная миелопатия	Полирадикулопатия
Энцефалит	Миастения гравис

ские критерии. Выделены клинические проявления ПНС, которые классифицируются как «высокий» и «промежуточный» риски паранеопластической этиологии клинической картины (табл. 2) [5].

Ранняя диагностика паранеопластической природы неврологической симптоматики имеет существенное значение для оптимизации этапности лечения пациентов с опухолями. Помимо неврологического осмотра пациента, необходимо проведение инструментального обследования (электронейромиография, томография головного мозга), ликворологического исследования, определение онконейрональных антител в крови и в ликворе. Важную роль играет проведение тщательного соматического обследования. Если проведение ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии не позволило выявить

первичную опухоль, то целесообразно выполнение позитронно-эмиссионной томографии, которая имеет большую чувствительность к обнаружению опухолей в условиях паранеопластического процесса. Учитывая, что часто ПНС предшествует появлению опухоли, целесообразно проведение динамического обследования с целью обнаружения отсроченных проявлений опухоли в течение нескольких лет.

Обнаружение, лечение или удаление новообразования имеют решающее значение в терапии ПНС. Лечение острых состояний при ПНС направлено на проведение иммunoисупрессии в виде пульстера-пии глюкокортикоидами, внутривенного введения иммуноглобулинов и плазмообмена. В качестве длительной иммunoисупрессии назначаются цитоста-

тические препараты (азатиоприн, мифефенометилнатрия и циклофосфамид) [6].

В статье приводится клинический случай пациентки с миастеническим синдромом, иллюстрирующий трудности диагностики на этапе начальных проявлений, которые в определенной степени связаны с атипичной для миастенического синдрома Ламберта — Итона (МСЛИ) клинической картиной, отсутствием характерных признаков по результатам дополнительных методов исследования в процессе проведения онкологического поиска, а также с низкой чувствительностью лабораторных маркеров на ранних сроках заболевания.

У пациентки М. получено информированное согласие на публикацию в научном издании некоторых данных о состоянии ее здоровья.

**Описание клинического случая.** В неврологический центр клиники Ростовского государственного медицинского университета поступила пациентка М., 72 лет, с жалобами на опущение век, двоение, нарушение речи в виде замедления темпа и нечеткости, голос с гнусавым оттенком, поперхивание при приеме пищи, слабость в конечностях, шаткость при ходьбе. Из анамнеза известно, что неврологическая симптоматика развилась на фоне полного благополучия в течение двух недель. Из хронических заболеваний у пациентки — гипертоническая болезнь, нарушение толерантности к углеводам, мелкие кисты шейки матки.

В неврологическом статусе при поступлении: сознание ясное, в пространстве, времени, собственной личности ориентируется, контактна. Черепные нервы: обоняние и зрение не нарушено. Зрачки  $D=S$ , фотопреакция живая. Ограничение отведения глазных яблок вправо. Двусторонний полуптоз, больше справа. Мимика лица симметричная. Слух не снижен. Глоточные рефлексы снижены с двух сторон. Дизартрия, дисфония. Слабости мышц шеи нет. Язык по средней линии. Мишечная сила в верхних и нижних конечностях 4 балла. Мишечный тонус во всех группах мышц не изменен. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей оживлены,  $D \geq S$ , с нижних конечностей оживлены,  $D > S$ , с расширением рефлексогенных зон. Патологических стопных знаков не выявлено. Координаторные пробы выполняют с легкой интенцией, больше слева. В позе Ромберга наблюдается выраженная шаткость, пациентка не стоит самостоятельно. Походка с ходунками или посторонней помощью. Нистагма нет. Нарушения глубокой и поверхностной чувствительности не выявлено. Менингеальных знаков нет. Тазовые функции нарушены по типу задержки мочеиспускания. Оценка когнитивной функции по Монреальской когнитивной шкале — 24 балла, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям.

В соматическом статусе обращало на себя внимание резкое похудение без явной причины, увеличенный мочевой пузырь (пальпаторно), мочеиспускание малыми порциями. В остальном — без патологии: кожные покровы и слизистые чистые, без патологических явлений. Подкожный жировой слой слабо выражен. Доступные пальпации периферические лимфатические узлы не увеличены. Костная система без видимой патологии. Пульс — 80 ударов в минуту, артериальное давление — 130 и 80 мм рт. ст. Аускультативно тоны приглушенны, ритмичные. Сатурация составляла 99 %. Частота дыхания — 16 в минуту. Дыхание без хрипов выслушивается аусcultативно. Живот безболезненный. Печень, селезенка не паль-

пируются. Мочевые органы: почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

С целью уточнения диагноза выполнена стимуляционная электронейромиография, выявившая умеренные нарушения нервно-мышечной передачи только в deltoidной мышце с декрементом амплитуды и площади моторных ответов при низкочастотной стимуляции ( $-70\%$ ,  $-32\%$ ,  $-19\%$ ), а также игольчатая электронейромиография, согласно заключению — патологических изменений не зарегистрировано (параметры потенциалов двигательных единиц в пределах нормы, спонтанная активность не зарегистрирована). Пациентке проведена прозериновая проба (подкожно введен Прозерин 2,0 №1) с оценкой неврологического статуса, результат — слабоположительный. При осмотре отмечается некоторое уменьшение выраженности глазодвигательных нарушений, дизартрии. На фоне приема пиридостигмина бромида 60 мг 3 раза в день в течение трех дней состояние без динамики. В лабораторных анализах крови обращает на себя внимание повышение скорости оседания эритроцитов до 47 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка до 18 г/л, гипергликемия (9,6 ммоль/л), повышение трансаминаз (аспартатаминотрансферазы — 64 Ед/л, аланинаминотрансферазы — 71 Ед/л).

Учитывая выявленную неврологическую симптоматику в виде нетипичного миастенического синдрома в сочетании с выраженной нарастающей мозжечковой атаксией, а также результаты дополнительного дообследования, высказано предположение о развитии у пациентки ПНС.

С целью верификации диагноза выполнен анализ крови на наличие онконейрональных антител: Hu (ANNA1), Yo-1 (PCA1), CV2, PNMa<sup>2</sup>, Ri (ANNA2), AMPR — получен отрицательный результат. Проводился онкологический поиск (ультразвуковое исследование: органов малого таза, молочных желез, органов брюшной полости и мочевого пузыря; спиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки, видеоЭзофагогастродуоденоскопия), новообразований не выявлено. Онкомаркеры CA-15-3, CA-125, HE4 также были в пределах референтных значений.

Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, выявившая признаки тяжелой хронической цереброваскулярной недостаточности, полушарной атрофии (множественные сливные очаги диаметром 4–7 мм, гиперинтенсивные на T2-ВИ, изоинтенсивные на T1-ВИ, расположенные в белом веществе от перивентрикулярных отделов до полуovalных центров, выраженные общие атрофические изменения больших полушарий). Повторная магнитно-резонансная томография через 14 дней выявила прежние изменения.

Пациентке была выполнена лумбальная пункция с последующим, в том числе цитологическим, исследованием ликвора: в мазках осадка спинномозговой жидкости атипичных клеток не выявлено, белок — 1 г/л, реакция Панди ++++, цитоз — 1 кл.

За период пребывания в стационаре у пациентки на фоне проведенной терапии отмечалось уменьшение выраженности проявлений миастенического синдрома (выраженный регресс птоза и глазодвигательных нарушений), но сохранились бульбарные нарушения, легкая слабость в конечностях на фоне нарастающей мозжечковой атаксии, вплоть до затруднения самостоятельного передвижения в преде-

лах палаты. Пациентка выписана с рекомендациями дальнейшего динамического наблюдения у терапевта, с последующим повторным проведением дообследования с целью онкологического поиска.

Через месяц, в связи с ухудшением состояния, родственниками вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациентка доставлена в ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. Выполнена компьютерная томография головного мозга — данных в пользу острой патологии не выявлено. Тем не менее при соматическом обследовании в лабораторных анализах крови сохраняется повышенная скорость оседания эритроцитов, повышение уровня С-реактивного белка. При объективном осмотре выявлены увеличенные паховые лимфоузлы. Проведено цитологическое исследование их пунката, при котором обнаружены атипичные клетки, но первичная опухоль так и не была обнаружена.

**Обсуждение.** Миастенический синдром парапарапластической природы встречается достаточно редко. Усложняется диагностический поиск атипичной картиной и присоединением, помимо мышечной слабости, других неврологических синдромов. Описаны случаи сочетания симптоматики двух ПНС. Так, у пациентов с установленным диагнозом «мелкоклеточный рак легкого», с выявленными антителами к кальциевым каналам, был диагностирован МСЛИ в сочетании с мозжечковой атаксией [5], МСЛИ с парапарапластическим лимбическим энцефалитом, парапарапластическим энцефаломиелитом [3, 7]. У пациентов с Ri-антителами диагностировано сочетание опсклонуса с паркинсонизмом [1]. Однако в нашем случае диагностика усложнялась отсутствием изменений на томограмме органов грудной клетки, а также отрицательными нейрональными антителами, которые часто выявляют на ранних этапах развития заболевания.

Распространенность МСЛИ составляет 1:250000–1:300000 человек [1]. Следует отметить, что в 60% случаев МСЛИ связан с мелкоклеточным раком легкого, а также описаны случаи сочетания с карциномой легких, раком предстательной железы и лимфопролиферативными заболеваниями, раком молочной железы, яичника, шейки матки, тимомой [3, 4]. Ряд авторов отмечают, что диагноз «мелкоклеточный рак легкого» предшествовал выявлению МСЛИ только в 6% случаев, при этом рак легкого был диагностирован у 92% пациентов с уже установленным диагнозом МСЛИ в течение трех месяцев и у 96% — в течение года [8]. Поэтому нередко пациенты с первыми симптомами попадают на поликлинический прием к неврологу, а не к терапевту или онкологу.

В приведенном клиническом случае диагностический поиск, с учетом подострого развития симптоматики у пациентки с благоприятным соматическим статусом, помимо парапарапластического процесса, включал демиелинизирующие или воспалительные заболевания головного мозга. Вместе с тем предположительные диагнозы не подтвердились, так же, как и миастения гравис, поскольку у больной не отме-

чалось классического феномена истощения и суточного колебания симптоматики. В связи с чем проводилось развернутое соматическое дообследование с целью верификации онкопроцесса, при котором, по данным литературы, мы могли увидеть подобную клиническую картину. Учитывая выявленные неврологические синдромы, анамнез заболевания, результаты дообследования, а также принимая во внимание то, что, по данным большинства авторов [1, 5], ПНС часто предшествует появлению первичного процесса, больная была направлена на динамическое наблюдение с последующим онкологическим поиском. У нашей пациентки через два месяца от начала заболевания выявлены изменения паховых лимфоузлов, характерные для онкопроцесса. Такая диагностическая находка позволит более специфично подойти к патогенетическому лечению как основного заболевания, так и осложнения в виде ПНС.

В связи со сложностью дифференциальной диагностики ПНС, в частности миастенического синдрома, низкой распространенностью заболевания, каждый верифицированный клинический случай заслуживает индивидуального подхода и внимания.

**Заключение.** Таким образом, при выявлении атипичного миастенического синдрома в сочетании с мозжечковой атаксией клиницисту необходимо задуматься о возможности наличия у пациента ПНС и провести специфическое дообследование. Отсутствие положительных онконейрональных антител или онкомаркеров, при длительности заболевания не более двух лет, не исключает диагноз ПНС, требует динамического наблюдения, проведения повторного развернутого соматического дообследования с целью онкологика в динамике каждые 6 месяцев.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

- Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol* 2022; 22 (1): 19–31.
- Shnaider NA, Ezhikova VV, Dykhno YuA, et al. Diagnosis problems of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2014; (1): 35–43. Russian (Шнайдер Н.А., Ежикова В.В., Дыхно Ю.А. и др. Проблемы диагностики парапарапластической мозжечковой дегенерации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014; (1): 35–43).
- Xuan S, Jiping T, Hui S, et al. Anti-SOX1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome. *J Clin Neurol* 2020; 16 (4): 530–46.
- Jayarangaiah A, Theetha KP. Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507891> (15 Jul 2021).
- Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8 (4): 1014.
- Jiraporn J, Pritikanta P, Smathorn Th, et al. Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story. *Neurooncol Pract* 2021; 8 (4): 362–74.
- Bekircan-Kurt CE, Derle Çiftçi E, Kurne AT, Anlar B. Voltage gated calcium channel antibody-related neurological diseases. *World J Clin Cases* 2015; 3 (3): 293–300.
- Ivanovski T, Miralles F. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: early diagnosis is key. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2019; (9): 27–37.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КИНЕЗИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (ОБЗОР)

**А. В. Захаров** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, заведующий лабораторией нейроинтерфейсов и нейротехнологий НИИ нейронаук, кандидат медицинских наук; **Е. В. Хивинцева** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **М. С. Сергеева** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ведущий специалист лаборатории нейроинтерфейсов и нейротехнологий НИИ нейронаук, кандидат биологических наук.

### MODERN POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF KINESIOTHERAPY IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER (REVIEW)

**A. V. Zakharov** — Samara State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Head of the Laboratory of Neural Interfaces and Neurotechnologies of the Research Institute of Neurosciences, PhD; **E. V. Khivintseva** — Samara State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, PhD; **M. S. Sergeeva** — Samara State Medical University, Assistant Professor of the Department of Physiology with the Course of Life Safety and Emergency Medicine, Leading Researcher of the Laboratory of Neural Interfaces and Neurotechnologies of the Research Institute of Neurosciences, PhD.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Захаров А. В., Хивинцева Е. В., Сергеева М. С. Современные возможности и перспективы кинезиотерапии у детей с расстройством аутистического спектра (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 112–117.**

**Цель:** анализ исследований, посвященных влиянию кинезиотерапии на формирование двигательных навыков у детей с расстройством аутистического спектра (PAC), а также влиянию двигательной активности на социальное взаимодействие, коммуникативные способности и стереотипное поведение. Выполнен поиск исследований в научных базах MEDLINE® (Ovid), AMED, Embase, CINAHL и APA PsycINFO® в период с 1995 по 2021 г. Для поиска использованы ключевые слова и фразы: «расстройства аутистического спектра», «аутизм», «физическая активность», «физические упражнения». В обзор включены 26 исследований. Данные продемонстрировали положительное влияние различных типов двигательной реабилитации не только на моторные, но и социальные, эмоциональные, когнитивные и поведенческие особенности детей с PAC. Однако необходимы более скрупулезные исследования, которые должны включать всестороннее описание изучаемой популяции, больший объем выборки, тщательную оценку эффективности реабилитационного воздействия. Следует рассматривать способы физической реабилитации как методы, оказывающие многофакторное воздействие на проявления PAC.

**Ключевые слова:** расстройство аутистического спектра, кинезиотерапия, социальное взаимодействие, коммуникативные способности.

**Zakharov AV, Khivintseva EV, Sergeeva MS. Modern possibilities and prospects of kinesiotherapy in children with autism spectrum disorder (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 112–117.**

**Objective:** to study the influence of various kinds of kinesiotherapy on the formation of motor skills in children with ASD, as well as the influence of motor activity on social interaction, communication abilities, stereotypical behavior based on the analysis of published scientific data. A search was made for studies in the scientific databases MEDLINE® (Ovid), AMED, Embase, CINAHL and APA PsycINFO® in the period from 1995 to 2021. Key words and phrases were used for the search: "autism spectrum disorders", "autism", "physical activity", "physical exercise". 26 studies were included. The data demonstrated the positive impact of various types of motor rehabilitation not only on motor, but also social, emotional, cognitive and behavioral characteristics of children with ASD. However, more thorough studies are needed, which should include a comprehensive description of the population under study, a larger sample size, and a thorough assessment of the effectiveness of the rehabilitation impact. Methods of physical rehabilitation should be considered as methods that have a multifactorial effect on the manifestations of ASD.

**Key words:** autism spectrum disorder, kinesiotherapy, social interaction, communication ability.

Расстройства аутистического спектра (PAC) — это клинически разнородная группа нарушений психического развития, характеризующаяся качественными отклонениями в социальном взаимодействии и способах общения, а также ограниченным, стереотипным, повторяющимся набором интересов и занятий [1]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность PAC во всем мире составляет 1,5–1,7% детей [2, 3]. Детям с PAC свойственны сенсорная гиперчувствительность, фрагментированное и искаженное восприятие, трудности в обработке ощущений, которые, в свою очередь, оказывают влияние на двигательную активность, формируя двигательную дезадаптацию и снижение переносимости физических нагрузок [4]. Физическое развитие и двигательные способности детей с PAC характеризуются

моторной недостаточностью, отставанием от здоровых сверстников по антропометрическим параметрам и по развитию таких физических качеств, как сила, ловкость, скорость движения, быстрота реакции, выносливость, гибкость и подвижность суставов. Кроме того, у детей с PAC отмечаются проблемы с развитием мелкой моторики и координацией, что обусловлено выраженной гипокинезией и дефектом высших уровней регуляции [5, 6]. Для полноценного социального взаимодействия человеку необходим полный репертуар двигательного поведения для использования его в общении с другими людьми. Считается, что между двигательными расстройствами и нарушениями социальной коммуникации при PAC существует важная связь: так, задержка моторного развития в возрасте 18 месяцев с высокой степенью предсказывает развитие аутизма у детей в возрасте трех лет, находящихся в группе риска по аутизму [7]. При постановке диагноза PAC в двухлетнем возрасте занятие на активацию моторных функций коррелирует с расширением

**Ответственный автор** — Захаров Александр Владимирович  
Тел.: +7 (917) 1620301  
E-mail: zakharov1977@mail.ru

коммуникативных навыков в будущем, как правило в возрасте до четырех лет [8]. Эти данные указывают на положительную связь между моторными навыками и дальнейшим развитием социальной коммуникации.

Цель — анализ исследований, посвященных влиянию кинезиотерапии на формирование двигательных навыков у детей с расстройством аутистического спектра, а также влиянию двигательной активности на социальное взаимодействие, коммуникативные способности и стереотипное поведение.

Поиск литературных источников проводился в общедоступных научных базах MEDLINE® (Ovid), AMED, Embase, CINAHL и APA PsycINFO® и включал период с 1995 г. по 2021 г. В обзор вошли 26 исследований. Для поиска использованы ключевые слова и фразы: «расстройства аутистического спектра», «аутизм», «физическая активность», «физические упражнения». Большинство данных, включенных в обзор, являются результатом экспериментальных или рандомизированных контролируемых исследований, где в качестве испытуемых выступали дети

или подростки. Исследования стандартизированы по методу экспериментального воздействия, в роли которого выступали различные методы кинезиотерапии. Для оценки результатов применялись шкалы оценки пациентов с различными патологическими проявлениями РАС, а также шкалы оценки двигательной функции.

В таблице представлена основная информация о 12 проанализированных исследованиях с данными об их дизайне и полученных результатах. Для каждого исследования представлено общее количество и возраст участников, тип и продолжительность выполненного вмешательства, инструменты оценки и основные результаты. В качестве инструментов оценки эффективности применяемых средств кинезиотерапии в анализируемых работах использовались различные методики.

Максимальная частота занятий была 4 раза в неделю [9]. В большинстве наблюдений занятия проводились 3 раза и менее [10–19], в двух исследованиях [17, 20] не сообщалось о частоте проводимых заня-

#### Характеристики клинических исследований эффективности различных методов

Источник	Испледуемые группы: количество участников (возраст (лет)) ( $n$ ( $m\pm SD$ )) ЭГ/КГ	Испледуемый метод физической реабилитации	Интенсивность			Методы оценки	Результаты
			частота в неделю	время, (мин)	продолжительность (неделя)		
Bahrami F., Movahe-di A., Marandi S. M., Abedi A., 2012 [9]	15 (9,2±3,3)/15 (9,1±3,3)	Модифицированная форма Хэйан Шодан Карате	4	30–90	14	GARS-2	Уменьшение частоты стереотипий
Shams-Elden M., 2017 [10]	10 (9,4±1,7)	Методика адаптивного плавания (Halliwick- therapy)	3	—	10	GARS	Улучшение моторных показателей. CARS не продемонстрировала положительной динамики
Caputo G., Ippolito G., Mazzotta M. et al., 2018 [11]	13 (8,3±2,3)/13 (7,7±2,0)	CI-MAT	2	45	43	GARS HAAR VABS	Положительная динамика по всем шкалам
Ansari S., Hosseinkhanzadeh A. A., AdibSaber F. et al., 2021 [12]	10 (10,6±2,5) и 10 (10,8±2,1)/10 (10,8±2,4)	Программа обучения плаванию Программа техник карате	2	60	10	Статический баланс (Тест стояния на доминантной ноге)  Динамический баланс (ходьба с пятками на носок, количество шагов)	В группе с обучением техники карате получены наиболее значимые показатели статического и динамического баланса. Положительная динамика наблюдалась во всех исследуемых группах
Nazemzade-gan G. H., Babadi A., Zeinali Z., Kakavandi K. H., 2016 [13]	8 (9±2)/8 (9±3)	Упражнения с мячом	2	45	24	GARS-2	Достоверное снижение частоты стереотипий в экспериментальной группе
Lourenço C., 2015 [14]	8 (5,4±1,5)/8 (7,6±1,6)	Занятия на батуте в тренажерном зале	1	45	32	BOT 2	Положительная динамика в моторных навыках
Schmitz Olin S., McFadden B. A., Golem D. L., 2017 [15]	7 (13,0±1,4)	Аэробные упражнения (занятия на беговой дорожке и велотренажере)	2–3	10–20	5 дней	Видеоанализ стереотипий OMNI	Дозированная аэробная нагрузка снижает выраженность стереотипий
Najafabadi M. G., Sheikh M., Hemayatatalab R., 2018 [16]	12 (7,1±2,1)/14 (5,1±2,2)	SPARK	3	40	12	BOTMP ATEC GARS-2	Достоверное улучшение согласно всем оцениваемым шкалам

Окончание табл.

Источник	Исследуемые группы: количество участников (возраст (лет)) (n ( $m \pm SD$ )) ЭГ/КГ	Исследуемый метод физической реабилитации	Интенсивность			Методы оценки	Результаты
			частота в неделю	время, (мин)	продолжительность (неделя)		
Guest L. M., Ballagh R., Dogra S., Lloyd M., 2017 [17]	13 (9,7±1,0)	Командные игры	—	—	5 дней	TGMD-2 CY-PSPP CSAPPA VABS-II	Улучшение локомоторных функций, социальных навыков и навыков взаимодействия в команде. Увеличение уровня межличностной коммуникации
Gabriels R. L., Pan Z., Dechant B. et al., 2015 [18]	58 (10,5±3,2)/8 (10,0±2,7)	Иппотерапия	3	45	10	BOT-2 SIPT ABC-C PPVT-4 SALT VABS-II SRS	Регресс эмоциональной лабильности, раздражительности, уменьшение выраженности гиперактивности. Увеличение способности к ускорению освоения социальных навыков, увеличение социальной коммуникации. Увеличение словарного запаса
Minoei A., Sheikh M., Hemayattalab R., Olftanian U., 2015 [19]	8 (9,4±1,2)/10 (9,4±1,2)	Иппотерапия	2	—	6	GARS-2	Снижение стереотипий Коммуникативные способности и наставки социального взаимодействия не показали различий
Bittner M. D., Rigby B. R., Silliman-French L. et al., 2017 [20]	6 (7,3±2,3)	Exercise Buddy (EB)	—	—	5	TGMD-2	Исследование продемонстрировало безопасность использования видеоприложений для обучения и большую вовлеченность ребенка с РАС в обучение при их использовании

Примечание: ЭГ — экспериментальная группа; КГ — контрольная группа; GARS-2 — шкала оценки аутизма Гиллиама, второе издание (здесь и далее англ. — Gilliam Autism Rating Scale-second edition), GARS — шкала оценки детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale); VABS, VABS-II — шкалы адаптивного поведения Вайнленд (Vineland Adaptive Behavior Scales, second edition VABS-II); HAAR — оценка готовности к водной среде Хэмфриса (Humphries' Assessment of Aquatic Readiness); BOT 2 — тест двигательных навыков Бруининкса — Озерецкого (Bruininks — Oseretsky Test of Motor Proficiency, second edition); BOTMP — тест двигательных навыков Бруининкса — Озерецкого (Bruininks — Oseretsky Test of Motor Proficiency); OMNI — детская шкала воспринимаемой нагрузки (Children's OMNI Scale of Perceived Exertion); АТЕС — контрольный список оценки лечения аутизма (Autism treatment evaluation checklist); TGMD-2 — тест на развитие крупной моторики (Test of Gross Motor Development); CY-PSPP — профиль физического самовосприятия детей и молодежи (The Children and Youth Physical Self-Perception Profile); CSAPPA — самовосприятие детьми адекватности и склонности к физической активности (The Children's Self-Perceptions of Adequacy in and Predilection for Physical Activity); SIPT — тест сенсорной интеграции и праксиса (Sensory Integration Praxis Tests); ABC-C — контрольный список aberrантного поведения (Aberrant Behavior Checklist-Community); PPVT-4 — словарный тест, четвертое издание (Vocabulary Test, Fourth Edition); SALT — шкала систематического анализа языковых транскриптов (Systematic Analysis of Language Transcripts); SRS — шкала социальной ответственности (Social Responsiveness Scale); Cl-MAT — авторская методика с занятием в бассейне (Multisystem Aquatic Therapy, Caputo and Ippolito); ASLT — водная речевая и языковая терапия (Aquatic Speech and Language Therapy); SPARK — «Спорт, игра и активный отдых для детей» (SPARK: Sports, Play and Active Recreation for Kids); ExerciseBuddy — приложение на платформе Apple и Android.

тий. Среди всех исследований в 10 [9–19] указывалась продолжительность занятий от 10 до 90 минут. Общая длительность курса варьировалась от 5 дней до 43 недель.

Кинезиотерапия для детей с РАС включала в себя различные виды: плавание [10], бег трусцой, ходьба, верховая езда [18, 19], езда на велосипеде, прыжки на батуте [14], упражнения с мячом [13], силовые тренировки, боевые искусства [9], йога, танцы. Эти мероприятия включают в основном индивидуальные упражнения, что обеспечивает персонализи-

рованный подход к каждому пациенту, способствуя уменьшению стресса и негативных переживаний, связанных с наличием социальной дезадаптации. Командные виды спорта также показывали неоспоримые преимущества для детей с РАС, способствуя развитию социальных установок и коммуникативных навыков [17, 21]. Так, программа «Спорт, игра и активный отдых для детей» (SPARK: Sports, Play and Active Recreation for Kids) [16] способствовала улучшению моторики: значимые различия продемонстрированы между экспериментальной и контрольной

группами по статическому и динамическому равновесию теста двигательных навыков Бруининкса — Озерецкого. Согласно опроснику GARS-2, эти занятия оказали положительное влияние на уровень социального взаимодействия, а данные опросника АТЕС свидетельствовали о положительном влиянии методики на вербальный коммуникативный навык.

В ряде исследований представлен сравнительный анализ эффективности различных видов кинезиотерапии для детей с РАС. Обнаружено изменение статического и динамического балансов после 10-недельной программы водных упражнений и ката каратэ. Было показано, что обучение технике плавания и боевым искусствам улучшило время при тестировании на статическое и динамическое равновесие у детей с РАС, причем в группе по освоению техники ката каратэ данная тенденция была более выражена [12].

При выполнении физических нагрузок у детей с РАС часто отмечается уменьшение стереотипии или самостимулирующего поведения. В обзоре на основе восьми нерандомизированных клинических исследований [22], включающих 129 детей с РАС (115 мальчиков и 14 девочек) в возрасте  $8,93 \pm 1,69$  года, обнаружено снижение в 1,1 раза числа случаев стереотипного поведения после проведенного курса кинезиотерапии. Программы физических нагрузок состояли из физических упражнений с низким, умеренным и высоким уровнями, продолжительностью от 8 до 48 недель и частотой 3 раза в неделю [22]. Эффект физических упражнений на стереотипное поведение связывается с влиянием нейротрансмиттеров, поскольку одной из причин его возникновения считается дисфункция серотонин- и дофаминергической нейромедиаторных систем. Физические упражнения положительно изменяют синтез и метаболизмmonoаминов [23], повышая уровень норадреналина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты [24].

Проводились отдельные исследования по изучению влияния специальной программы упражнений, основанной на модифицированной форме Хэян Шодан Ката (Heian Shodan — Shotokan Karate Kata), на стереотипное поведение детей с РАС [9]. Ката каратэ представляет собой последовательность приемов, специфичных для каждой школы боевых искусств, объединяющих логические схемы приемов блокировки, ударов руками, ногами в установленной системе, то есть определенное количество движений, выполняемых в определенном порядке, при этом участники перемещаются в нескольких направлениях в пространстве. Результаты показали, что обучение техникам каратэ уменьшило выраженность стереотипий в экспериментальной группе по сравнению с исходным уровнем на 42,54 %. Интересно, что после 30 дней без практики стереотипия в экспериментальной группе сохраняла низкие значения (по сравнению с исходным уровнем) и статистически не отличалась от значений после 14 недель тренировок. Кроме того, движения тела, практикуемые в ката каратэ, имитируют движения, используемые детьми с РАС для самостимуляции, и, следовательно, могут быть средством снижения стереотипности из-за увеличения или уменьшения возбуждения в ЦНС. Уменьшение стереотипных движений также наблюдалось при занятиях с мячом [13].

Занятия иппотерапией также оказывают выраженное положительное влияние на стереотипное поведение, то есть испытуемые в экспериментальной группе демонстрировали менее стереотипное

поведение, чем в контрольной группе, при этом существенных различий между обеими группами в области коммуникаций и социального взаимодействия обнаружено не было [19].

В исследовании с использованием аэробных упражнений в группе, состоящей из семи человек, проводилась оценка переносимости занятий, имеющих различную интенсивность, что позволило сделать заключение о влиянии их продолжительности и интенсивности на выраженностъ стереотипного поведения у детей с РАС [15]. По сравнению с исходным уровнем 10-минутная тренировка низкой интенсивности вызвала наибольшее снижение стереотипий в течение 60 минут после занятий. Изнуряющие тренировки приводили к увеличению стереотипного поведения во все периоды после тренировки по сравнению с менее интенсивными нагрузками.

В двух исследованиях проведен анализ влияния физической активности исключительно на двигательные навыки [10, 14]. Одним из вариантов воздействия является водная среда, обладающая значительными преимуществами, благодаря физико-химическим свойствам, особенно в сочетании с методикой адаптивного плавания Halliwick (Halliwick-therapy). Целью данной методики является применение программы, ориентированной на лиц с физическими ограничениями и/или трудностями в обучении, по обучению плаванию и водным видам спорта. У детей с РАС, завершивших курс реабилитации с использованием данной методики, выявлено улучшение показателей в беге на 20 метров, прыжках в длину с места [10], но существенных различий для данной группы по шкале оценки детского аутизма по шкале CARS получено не было.

Изучалось влияние занятий на батуте в тренажерном зале на мышечную силу нижних конечностей и двигательные способности детей с РАС. После прохождения программы в экспериментальной группе наблюдался значительный прогресс в улучшении мелкой моторики, двусторонней координации и балансе, мышечная сила в ногах также увеличилась, но в отличие от контрольной группы не показала достоверных изменений [14].

Учитывая мультисистемный характер РАС, для которого характерно первичное нарушение со стороны социальной коммуникации и вторичная патология со стороны перцептивно-моторных и поведенческих функций, разработка мультисистемного похода будет оказывать более комплексное терапевтическое воздействие. Например, авторская методика с занятием в бассейне (Multisystem Aquatic Therapy, CI-MAT; Caputo and Ippolito) одновременно нацелена на аффективное, социальное и моторное развитие и может служить мощным инструментом развития пластичности регуляторных систем организма [11]. В данной работе после 10 месяцев занятий по методике CI-MAT экспериментальная группа по сравнению с контрольной показала значительные улучшения в отношении функциональной адаптации, эмоциональной реакции, адаптации к изменениям и уровню активности [11].

Хорошим подтверждением такого подхода являются и результаты водной, речевой и языковой терапии (Aquatic Speech and Language Therapy, ASLT) для детей с РАС. Использование ASLT приводило к значительному увеличению словарного запаса в экспериментальной группе по сравнению с контрольной группой детей с РАС, сопоставимых по возрасту, полу и экспрессивной/рецептивной лексике [25].

Мультисенсорная природа терапевтического воздействия при иппотерапии, включающей вестибулярные, проприоцептивные и тактильные воздействия, способствует совершенствованию саморегуляции детей с РАС, их социальной адаптации, развитию речевой функции [18, 26].

Таким образом, улучшение двигательных навыков у детей с РАС сопровождается улучшениями в нескольких немоторных областях, таких как имитация, социальное внимание, речь и общение, адаптивные/повседневные навыки, общие симптомы РАС.

В исследованиях кинезиотерапии детей с РАС есть ряд работ по сравнительному анализу способов подачи инструкций детям для выполнения движений. Видеомоделирование — это научно обоснованная методика обучения, включающая использование модели (например, анимированное «Я», «сверстник»), которая демонстрирует моторный или социально-бытовой навык. Этот альтернативный режим инструкции может отображаться на мониторе компьютера или на различных портативных устройствах. Видеомоделирование более эффективно по времени и стоимости, чем методы обучения в стиле практики. Устраняя внешние раздражители, видеомоделирование способствует повышению внимания и уменьшению доли отвлекающих факторов. Использование видеомоделирования может позволить детям с РАС изучить больше двигательных навыков в соответствии с целями и задачами реабилитации, а многократное просматривание одной и той же модели способствует обучению и удержанию навыка [20].

Так, на платформах Apple и Android, в приложении Exercise Buddy (приложение с визуальной обратной связью) доступна система упражнений для детей с РАС, состоящая из видео более 180 упражнений разной продолжительности. Двигательные задачи были разработаны на основе критериев эффективности тестовых образцов TGMD-2. Эффективность приложения Exercise Buddy в содействии усилению физиологических реакций на физическую активность оценивалась на основе непрерывного измерения моторного контроля при выполнении игровых заданий, а также частоты сердечных сокращений. При традиционном обучении ребенок получал устную инструкцию, и при необходимости инструктор проводил разовую демонстрацию навыка. Выполнение двигательных навыков при использовании приложения Exercise Buddy позволило увеличить координацию мелкой моторики по сравнению с методами обучения с помощью инструктора [20].

Проведенный анализ литературы по кинезиотерапии у детей с РАС выявил несоответствие ряда работ методологии исследования. Кроме того, отсутствие стандартизованных критериев оценки эффективности воздействия остаются важными вопросами изучения влияния физической активности на поведенческий, эмоциональный, когнитивный, моторный компоненты при РАС. Эффект кинезиотерапии у детей с РАС зависит не только от типа физической нагрузки, а также от ее режима, продолжительности и интенсивности. В анализируемых исследованиях программы физических нагрузок состояли из физических упражнений с низким, умеренным и высоким уровнями продолжительностью от 5 дней до 48 недель и средней частотой 2–3 раза в неделю. Возможная причина отсутствия эффекта или его противоречивого характера может быть связана с выполнением упражнения с разной интенсивностью.

Представленные в обзоре данные в целом демонстрируют положительное влияние различных методов кинезиотерапии на моторные, социальные, эмоциональные, когнитивные и поведенческие характеристики детей с РАС. Существует нехватка всесторонних систематических обзоров и метаанализов рандомизированных контролируемых исследований, в которых подробно описывается содержание различных видов кинезиотерапии, а также проводится оценка их эффективности.

**Заключение.** Кинезиотерапия может способствовать социальной интеграции детей с РАС за счет снижения частоты стереотипного поведения и связанных с ним поведенческих особенностей, формирующих социальную дезадаптацию. Программы физических упражнений могут использоваться для профилактики поведенческих расстройств и рассматриваться как альтернатива лекарственной терапии в коррекции поведенческих расстройств. Это, в свою очередь, будет способствовать развитию чувства благополучия и повышению качества жизни как у детей с РАС, так и их родителей. Приведенные данные также свидетельствуют о необходимости улучшения качества дизайна, используемого для планирования и реализации исследований по изучению эффективности кинезиотерапии в терапии клинических проявлений РАС.

**Конфликт интересов.** Не заявляется. Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### References (Литература)

1. Xue SY. A study on how sports skills influence children with autism. *Mod Comm* 2019; (13): 209–10.
2. Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network. *MMWR Surveill* 2014; (67): 1–23.
3. Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *J Annu Rev Public Health* 2017; (38): 81–102.
4. Baranek G. Sensory and motor features in autism: assessment and intervention. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D, ed. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 3rd ed. Hoboken/NJ: John Wiley & Sons Inc, 2005; p. 831–57.
5. Srinivasan SM, Kaur M, Park IK, et al. The effects of rhythm and robotic interventions on the imitation/praxis, interpersonal synchrony, and motor performance of children with autism spectrum disorder (ASD): A pilot randomized controlled trial. *Autism Res* 2015; (2015): 736516.
6. Bhat AN, Landa RJ, Galloway JC. Current perspectives on motor functioning in infants, children, and adults with autism-spectrum disorders. *Phys Ther* 2011; 91 (7): 1116–29.
7. Brian J, Bryson SE, Garon N, et al. Clinical assessment of autism in high-risk 18-month-olds. *Autism* 2008; 12 (5): 433–56.
8. Sutera S, Pandey J, Esser EL, et al. Predictors of optimal outcome in toddlers diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007; 37 (1): 98–107.
9. Bahrami F, Movahedi A, Marandi SM, Abedi A. Kata techniques training consistently decreases stereotypy in children with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2012; (33): 1183–93.
10. Shams-Elden M. Effect of aquatic exercises approach (Halliwick-therapy) on motor skills for children with autism spectrum disorders. *Ovidius University Annals, Series Physical Education & Sport/Science, Movement and Health* 2017; 17 (2): 490–6.
11. Caputo G, Ippolito G, Mazzotta M, et al. Effectiveness of a multisystem aquatic therapy for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2018; 48 (6): 1945–56.
12. Ansari S, Hosseinkhanzadeh AA, Adib-Saber F, et al. The effects of aquatic versus kata techniques training on static and dynamic balance in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2021; 51 (9): 3180–6.
13. Nazemzadegan GH, Babadi A, Zeinali Z, Kakavandi KH. Effectiveness of ball exercises on reduction of stereotypic behavior of children with autism spectrum disorder with high performance. *Iran Rehabil J* 2016; (14): 121–6.

14. Lourenço C. The effect of a trampoline-based training program on the muscle strength of the inferior limbs and motor proficiency in children with autism spectrum disorders. *J Phys Educ Sport* 2015; (15): 592–7.
15. Schmitz Olin S, McFadden BA, Golem DL, et al. The effects of exercise dose on stereotypical behavior in children with autism. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49 (5): 983–90.
16. Najafabadi MG, Sheikh M, Hemayattalab R, et al. The effect of SPARK on social and motor skills of children with autism. *Pediatr Neonatol* 2018; 59 (5): 481–7.
17. Guest LM, Balogh R, Dogra S, Lloyd M. Examining the impact of a multi-sport camp for girls ages 8–11 with autism spectrum disorder. *Therapeutic Recreation Journal* 2017; (52): 109–26.
18. Gabriels RL, Pan Z, Dechant B, et al. Randomized controlled trial of therapeutic horseback riding in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2015; (54): 541–9.
19. Minoei A, Sheikh M, Hemayattalab R, Olfatian U. Examining a horse therapy in 8–12 year-old boy children with autism spectrum disorders. *International Research Journal of Applied and Basic Sciences* 2015; 9 (5): 761–5.
20. Bittner MD, Rigby BR, Silliman-French L, et al. Use of technology to facilitate physical activity in children with autism spectrum disorders. *Journal of Pediatric Psychology* 2017; 42 (5): 500–10.
21. Cei A, Franceschi P, Rosci M, et al. Motor and psychosocial development in children with autism spectrum disorder through soccer. *International Journal of Sport Psychology* 2017; 48 (5): 485–507.
22. Ferreira JP, Andrade Toscano CV, Rodrigues AM, et al. Effects of physical exercise on the stereotyped behavior of children with autism spectrum disorders. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 (10): 685.
23. Meeusen R, De Meirlier K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Medicine* 1995; 20 (3): 160–88.
24. Ma Q. Beneficial effects of moderate voluntary physical exercise and its biological mechanisms on brain health. *Neuroscience Bulletin* 2008; (24): 265–70.
25. Sourvinos S, Mavropoulos A, Kasselimis DS, et al. Brief report: speech and language therapy in children with ASD in an aquatic environment: the ASLT (Aquatic Speech and Language Therapy) program. *J Autism Dev Disord* 2021; 51 (4): 1406–16.
26. Ruggeri A, Dancel A, Johnson R, Sargent B. The effect of motor and physical activity intervention on motor outcomes of children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism* 2020; 24 (3): 544–68.

УДК 616.8-07+616.9+159.99

Обзор

## ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ: ДЕФИНИЦИИ И КОГНИТИВНОЕ ИСКАЖЕНИЕ (ОБЗОР)

**О. В. Колоколов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии им. К. Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук; **Т. О. Колоколова** — ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», студентка.

## RISK FACTORS AND PREDICTORS OF NEUROLOGICAL PRESENTATIONS IN INFECTIONS: DEFINITIONS AND COGNITIVE BIAS (REVIEW)

**O. V. Kolokolov** — Saratov State Medical University, Head of the Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, Associate Professor, DSc; **T. O. Kolokolova** — Moscow State Psychological and Pedagogical University, Student.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Колоколов О. В., Колоколова Т. О. Факторы риска и предикторы поражения нервной системы при инфекциях: дефиниции и когнитивное искажение (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 117–122.**

**Цель:** анализ клинических, психологических и методологических аспектов формирования мнения специалистов и населения о факторах риска и предикторах поражения нервной системы при инфекциях. Проведен поиск научных публикаций в общедоступных электронных базах данных Google Scholar, PubMed, Springer и Elsevier за период с 1933 по апрель 2022 г. с использованием ключевых слов: «infections», «nervous system», «risk factor» «predictor», «COVID-19». Отобраны 39 литературных источников, удовлетворяющих условиям поиска. В результате анализа можно констатировать, что в настоящее время отсутствует достоверная информация о предикторах поражения нервной системы при COVID-19, а сведения о факторах риска противоречивы. Ранее накопленный опыт (например, при изучении инфекции, вызванной бледной трепонемой) может быть полезен для специалистов при анализе информации о новых инфекциях, в частности вызванной SARS-CoV-2. Важно правильно использовать термины во избежание когнитивного искажения. В условиях пандемии особенно важно взаимодействие врачей и психологов.

**Ключевые слова:** COVID-19, сифилис, факторы риска и предикторы поражения нервной системы, когнитивное искажение.

**Kolokolov OV, Kolokolova TO. Risk factors and predictors of neurological presentations in infections: definitions and cognitive bias (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 117–122.**

**Objective:** to analyze the clinical, psychological and methodological aspects of forming specialist's and the public's opinion about risk factors and predictors of nervous system's damage in infections. Publications in the electronic databases Google Scholar, PubMed, Springer and Elsevier for the period from 1933 to April 2022 using the keywords: «Infections», «Nervous system», «Risk factor», «Predictor», «COVID-19» were researched. 39 literary sources were satisfying the search conditions. As a result of the analysis, it can be stated that there is currently no reliable information about the predictors of damage to the nervous system in COVID-19, and information about risk factors is contradictory. Previously accumulated experience (for example, during studying the infection caused by *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*) can be useful in the analysis of information about new infections, in particular, caused by SARS-CoV-2. It is important to use the terms correctly to avoid cognitive bias. The interaction of doctors and psychologists is especially important during the pandemic period.

**Key words:** COVID-19, syphilis, risk factors and predictors of nervous system damage, cognitive bias.

**Введение.** Важнейшей проблемой медицинской науки на протяжении многих столетий является взаимодействие организма человека с окружающей средой, населенной микроорганизмами. В период эпидемий, в частности во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, интерес к изучению этой проблемы заметно повышается, решение многих вопросов возможно только при условии тесного междисциплинарного сотрудничества, которое не ограничивается медицинскими работниками: исход инфекционного заболевания у каждого пациента определяет не единственно своевременность диагностики, эффективность и безопасность лечения, но и психологическое состояние и поведение индивидуума, что во многом зависит от информационного пространства.

В период пандемии крайне важным представляется взаимодействие представителей фундаментальных, медицинских и психологических наук: необходимы изучение и разработка способов повышения информированности специалистов и населения по поводу факторов риска и предикторов заболеваний, симптомов и признаков болезней, маршрутизации, возможности амбулаторного, в том числе самостоятельного, и стационарного лечения, возможности реабилитации и профилактики заболеваний путем устранения факторов риска. Результатом такого взаимодействия должно быть формирование у населения способности адаптироваться к стрессам, связанным с пандемией, — выбора таких стратегий, которые были бы эффективны в отношении профилактики тяжелых форм заболеваний, тяжелых исходов и хронического течения болезней. Необходимо информировать население таким образом, чтобы люди находили продуктивные пути для решения проблем, в частности, значимым представляется взаимодействие неврологов, психологов, психиатров и других специалистов в вопросах диагностики, определения причин, лечения и профилактики тревоги, депрессии и астении. В условиях пандемии важно отличать признаки, связанные с непосредственным воздействием вирусов на нервную систему, декомпенсацию имевшихся ранее коморбидных заболеваний и изменение психологического состояния и поведения человека вследствие влияния информации. Недостоверное, равно как и неполное информирование, например, о неминуемых тяжелых последствиях заболевания при отсутствии возможностей профилактики, — явно не мотивирует к поиску продуктивных путей решения проблем, а, напротив, формирует тревожность, депрессию и астению. Немаловажное значение имеет использование правильной терминологии при описании результатов исследований и научных гипотез — необходимо учитывать не только научные, но и социальные аспекты.

**Цель** — анализ клинических, психологических и методологических аспектов формирования мнения специалистов и населения о факторах риска и предикторах поражения нервной системы при инфекциях.

В основу обзора положены результаты поиска научных публикаций в общедоступных электронных базах данных Google Scholar, PubMed, Springer и Elsevier за период с 1933 по апрель 2022 г. с использованием ключевых слов: «infections», «nervous

system», «risk factor» «predictor», «COVID-19». Путем последовательного применения фильтров из первично обнаруженных 4940 (по ключевым словам: «infections», «nervous system», «risk factor») отобраны 39 литературных источников, удовлетворяющих условиям поиска по словам и словосочетаниям «infections», «nervous system», «risk factor», «predictor», «COVID-19». Мы обратили внимание на то, что информация о предикторах поражения нервной системы при COVID-19 в основном оказалась декларативной, а сведения о факторах риска противоречивыми. Нас заинтересовали не только клинические, но и, даже в большей степени, психологические и методологические аспекты того, как формируется мнение специалистов и населения по этому вопросу, актуальному в условиях текущей пандемии.

В настоящее время психологи активно обсуждают вопрос копинг-стратегий (стратегий совладающего поведения) в тех или иных стрессовых ситуациях, в том числе они изучают возможности приоритетного выбора стратегий совладающего поведения в отношении ситуации, связанной с COVID-19. Так, И.О. Куваевой и А.М. Стрельниковой обнаружено, что наиболее популярны следующие копинг-стратегии, применяемые респондентами: «поиск социальной поддержки», «дистанцирование» и «положительная переоценка». Участники проведенного авторами исследования демонстрировали результаты, согласно которым в сложившейся ситуации преобладает выбор копингов, ориентированных на решение сложной ситуации, то есть наиболее продуктивных и эффективных. Исследование не показало значимых различий между приоритетом выбора копинг-стратегий между теми, кто не переболел COVID-19, и переболевшими, однако позволило выявить различия в предпочитаемых стратегиях совладания между мужчинами и женщинами. По данным авторов, в ситуации пандемии женщины достоверно чаще прилагают усилия для получения информационной, инструментальной, эмоциональной поддержки от других людей и демонстрируют поведение, направленное на бегство от проблемы или на избегание проблемы [1].

Параллельно с этим аспектом переживаний, связанных с пандемией и современной стрессовой ситуацией, есть другая сторона вопроса, а именно формат транслирования той или иной информации о недавно совсем не известном явлении — COVID-19. Мы не утверждаем, что авторы публикаций, представленных в обзоре, пользуются теми механизмами когнитивных искажений, о которых мы будем дальше говорить. Вместе с тем важно отметить вероятность того, как неточность в выборе формулировки или трактовки того или иного результата исследования, связанного с COVID-19, может привести к острым эмоциональным переживаниям читателей, даже если они являются представителями профессиональных сообществ.

Говоря о форматах транслирования той или иной информации, в первую очередь обсудим такое когнитивное искажение, как эффект прайминга (от англ. prime — основной, первый), или эффект предшествования, описанный в публикациях Д. Kahneman, в которых автор раскрывает принципы работы «Системы-1» (отвечающей за интуицию и быстрое, спонтанное реагирование; следовательно, не требует больших затрат) и «Системы-2» (отвечающей за решения, сформированные на основе логических и формальных умозаключений; это более медленная, энергозатратная и применяемая только в том

Ответственный автор — Колоколов Олег Владимирович  
Тел.: +7 (905) 3806230  
E-mail: kolokolov@inbox.ru

случае, когда «Система-1» не справляется с поставленной задачей) [2]. Эффектом прайминга принято называть механизм психики, экономящий энергию, связывая новую информацию с данными, поступившими ранее, «первыми», то есть впечатления, полученные от первой информации или события, экстраполируются и оказывают влияние на последующую информацию или события; данный механизм может срабатывать автоматически, даже при отсутствии логической связи между событиями, поскольку при восприятии и анализе новой информации начинает работать «Система-1». D. Kahneman утверждал, что именно приоритет работы «Системы-1» приводит людей к совершению ошибок. Эффект прайминга приводит к сомнению в аспекте человеческой сознательной и самостоятельности при принятии решений о выборе и формировании суждений. Понять принцип работы этого феномена можно, базируясь на примерах исследований, в которых он изучался и доказывалось его наличие: группу людей попросили написать две последних цифры номера паспорта. После чего им были представлены различные вещи; респондентам необходимо было предположить их стоимость: ответы многих людей включали в себя цифры номера паспорта. Исследователями был сделан вывод о том, что решение человека принимается исходя из его предыдущего ответа, реакции или опыта [3].

В случае с научными работами эффект прайминга может быть заметен в вопросах выбора терминологии: у читателя формируется определенное отношение к вопросу на основании тех статей, которые были изданы и (или) прочитаны первыми, впоследствии читатель будет относиться к этой информации как к важной, даже если выяснится, что уровень значимости не был статистически доказан.

Поиск в базах международного ресурса PubMed (по состоянию на 10 апреля 2022 г.) позволяет обнаружить более 3,8 млн научных статей на тему «инфекции» («infections»), что существенно превышает число публикаций на любую другую тему, причем за последние два года число статей увеличилось более чем на 554 тыс., и 245 тыс. из них — это публикации о COVID-19 [4].

Остановимся на интерпретациях при использовании авторами терминов «фактор риска» и «предиктор». Из словарей известно, что «факторами риска» считают те факторы, которые не являются непосредственной причиной определенной болезни, но увеличивают вероятность ее возникновения. В отличие от них «предикторы» — это некие события или факты, которые позволяют предсказать, что произойдет в будущем. Ни те ни другие не являются «критериями диагностики», то есть существенными, отличительными признаками, на основании которых производится оценка, определение или классификация.

При поиске с использованием следующих ключевых слов: «infections», «nervous system», «risk factor», «predictor», «COVID-19» — нам удалось обнаружить 33 статьи, многие из которых содержат важную, но вместе с тем дискуссионную информацию.

A.A. Tony с соавт. предикторами неврологических проявлений у пациентов, заболевших COVID-19, называют возраст старше 50 лет, сахарный диабет, курение и оценку тяжести состояния по шкале COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS), превышающую 3 балла [5]. Другие исследователи, соглашаясь с тем, что пожилой возраст, более тяжелое течение COVID-19, сопутствующие заболева-

ния являются факторами риска вовлечения нервной системы [6–10], что, впрочем, очевидно и характерно для многих болезней, обращают внимание, например, на количество нейтрофилов в крови [8, 10] или наличие головной боли у пациента [8].

В статье M. Amanat с соавт. связывают пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие заболевания (включая неврологические), курение, кровохарканье, боль в груди и одышку с увеличением вероятности тяжелого течения и летального исхода. Нарушения обоняния и вкуса — с уменьшением вероятности тяжелых исходов [11]. С тем, что сопутствующие неврологические заболевания и (или) поражение нервной системы, обусловленное COVID-19, связаны с увеличением риска тяжелых, в том числе летальных, исходов, соглашаются другие клиницисты [12–19]. Психологи отмечают важность предсказания психологического неблагополучия и определения маркеров дистресса во время пандемии COVID-19 [20–22]. Заслуживает внимания информация о том, что аносмия на момент госпитализации [15] и головную боль [23] рассматривают в качестве предикторов более благоприятных исходов COVID-19.

В публикации M. Almeria с соавт. предпринята попытка оценить когнитивный профиль и клинические предикторы развития нейропсихологических нарушений. Пациенты с головной болью, аносмиеей, дисгевзией, диареей и т.е., кому требовалась оксигенотерапия, показали более низкие результаты при тестировании памяти, внимания и исполнительной функции. Но, по мнению авторов, когнитивные жалобы были связаны с тревогой и депрессией [24].

A. Eden с соавт. обсуждают вопросы важности нейрохимических маркеров для изучения воздействия SARS-CoV-2 на центральную нервную систему, обращая внимание на то, что признаки, характерные для нейротропных вирусных инфекций (плеоцитоз в цереброспинальной жидкости и повреждение гематоэнцефалического барьера), при COVID-19 выражены слабо или отсутствуют, а обнаружение вируса в цереброспинальной жидкости происходит редко (не более 3%) и имеет неопределенное значение [25]. В работе J. M. Liu с соавт. обсуждают доказательства инфицирования центральной нервной системы и наличия путей проникновения в нервную систему и обращают внимание на то, что SARS-CoV-2 могут обнаружить в мозге при аутопсии даже при отрицательных результатах исследования цереброспинальной жидкости [26]. В дискуссию включились коллеги из Ирана, Индии, Дании, России [27–30].

Авторский коллектив из клиники «Mayo» (США) задался целью изучить долгосрочные последствия COVID-19. Они полагают, что тяжесть заболевания, факт госпитализации в отделение (палату) интенсивной терапии, наличие мультисистемного воспалительного синдрома у детей и прием некоторых лекарств (полипиавир + ритонавир, кортикоステроиды и др.) в острый период заболевания увеличивают риск неврологических осложнений в подострый период COVID-19. В то время как аносмия после разрешения инфекции может быть прогностическим признаком более легкой формы заболевания. Важным выводом можно считать то, что депрессию после COVID-19 следует отличать от депрессии из-за вторичных проблем, связанных с пандемией, включая работу, учебу и экономические факторы [31].

Таким образом, мы видим, что проблема определения не только предикторов, но даже факторов риска поражения нервной системы при COVID-19

далека от своего решения: предложенных признаков слишком много, они банальны или недостаточно статистически значимы, однако часть авторов взяли на себя ответственность высказать свое мнение первыми.

Другой близкий к праймингу эффект когнитивных искажений обозначается термином «эвристика доступности» и связан со склонностью человека строить суждения, базируясь на сопоставлении с чем-то, знакомым и доступным для него, первостепенно «приходящим на ум». В повседневной жизни мы постоянно сталкиваемся с результатами такого когнитивного искажения: люди часто совершают «принятые в обществе» поступки, которые, как им кажется, приведут их к счастливой жизни (уезжают учиться в столичные города из провинции, вступают в брак в определенном возрасте, идут работать в организации, которые «престижны»). Эксперимент, подтверждающий наличие и силу этого эффекта, был проведен D. Kahneman совместно с A. Tversky. Каждый участник эксперимента получил четыре списка имен: два с именами 19 известных мужчин и 20 менее известных женщин и еще два с именами 19 известных женщин и 20 менее известных мужчин. Испытуемых разделили на две группы. Первых попросили вспомнить максимальное количество имен из списков, вторых — ответить, какие имена более популярны и чаще встречаются. В обоих случаях имена знаменитостей приходили участникам на ум легче и быстрее, хотя списки и были составлены таким образом, что имена звезд кино, эстрады, политиков были, согласно статистическим данным, не самыми распространенными в популяции [2].

Перенося действие этого феномена на вопрос восприятия различной терминологии, можно сказать о том, что слово «предикторы» имеет большую весомость и подразумевает большую значимость и вероятность: следовательно, если информация, полученная авторами в статье, будет первичной для читателя, то она закрепится как устойчивое знание, и даже если впоследствии она будет опровергнута новыми исследованиями, то она все равно будет восприниматься обществом как истинная по причине действия феномена «эвристики доступности», с одной стороны.

С другой стороны, при изучении новых объектов в науке представляется рациональным и эффективным использовать уже проверенные временем методы и методики, разработанные, например, при изучении давно известных заболеваний. Одним из таких заболеваний является сифилис. Методики и методы диагностики, разработанные при изучении нейросифилиса, могут оказаться пригодными в отношении других инфекционных заболеваний, вызванных нейротропными микробами.

Общеизвестно, что сифилис — это инфекционное заболевание, которое облигатно проявляется, в том числе поражением нервной системы. Согласно данным корифеев классической неврологии (например, М. С. Маргулиса, 1933) [32] и современных исследований, поражение нервной системы обнаруживают не менее чем у 10% от всех инфицированных *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* — бледной трепонемой (БТ). По данным исследования, проведенного, причем с этическими нарушениями, в штате Алабама (США), где на протяжении 40 лет (1932–1972 гг.) наблюдали 425 мужчин, которые были заражены сифилисом, более 62% пациентов, не получавших

противосифилитическое лечение, умерли, примерно 30% — именно от сифилиса [33].

Доказано, что внедрение БТ в нервную систему происходит, по данным разных авторов, в 30–100% случаев заражения. В настоящее время разработаны четкие критерии диагностики нейросифилиса, которые базируются на комплексе исследований, позволяющих обнаружить антитела к БТ в цереброспинальной жидкости. Между тем ДНК микробы в цереброспинальной жидкости обнаруживают крайне редко, и в рутинной практике данный метод не используют [34, 35]. Эта возможность позволяет прогнозировать развитие клинических проявлений нейросифилиса заранее путем диагностики асимптомных форм. Видимо, это и есть самый надежный предиктор манифестного нейросифилиса. Более того, такая возможность позволяет предотвратить манифестиацию клинических проявлений поражения нервной системы при сифилисе назначением своевременной антибактериальной терапии.

Среди факторов риска развития нейросифилиса выделяют следующие: возраст старше 45 лет; возраст инфицирования БТ старше 30 лет; продолжительность периода, во время которого пациент, инфицированный БТ, не получал адекватной противосифилитической терапии, более трех лет; наличие в анамнезе токсического поражения нервной системы и других коморбидных заболеваний; социальная дезадаптация. Но ни один из перечисленных факторов риска не является предиктором. В то же время сохранение резко положительных и (или) с высоким титром антител нетропонемных серологических реакций у пациентов, получивших противосифилитическое лечение, есть статистически значимый предиктор манифестиации клинических проявлений поражения нервной системы при сифилисе [36, 37].

Разумеется, опыт, накопленный при изучении инфекции, вызванной БТ, нельзя полностью экстраполировать на COVID-19. Однако методические подходы к изучению проблемы могут оказаться полезными.

При использовании накопленного ранее опыта в процессе описания результатов изучения COVID-19 важно не допустить когнитивных искажений, которые обозначены в психологической литературе как «эффект фрейминга» и связанный с ним выделенный D. Kahneman эффект «WYSIATL», подразумевающий склонность делать поспешные выводы из ограниченного количества информации (англ. сокр. «What you see is all there is» — «Что ты видишь, то и есть») [2]. D. Kahneman приводит пример, в котором человека спрашивают о том, будет ли некоторый X. хорошим, успешным лидером: благодаря «Системе-1» в нашем сознании формируется положительный ответ. D. Kahneman отмечает, что, оценивая X. в роли лидера, необходимо было начать с вопроса: «Что нужно знать, чтобы сформировать мнение о хорошем лидере?» Это бы изменило работу «Системы-1» и привело бы к следующему алгоритму умозаключений: «умная» — хорошо, «сильная» — отлично. Возвратимся к «эффекту фрейминга»: он заключается в том, что разные способы формулирования информации и вопроса приводят к разным результатам, что тесно связано с ранее описанным феноменом. В частности, утверждение: «выживаемость в течение месяца после оперативного вмешательства составляет 90%» — успокаивает больше, чем эквивалентное утверждение: «смертность в течение месяца после оперативного вмешательства составляет 10%». Эквивалентность формулировок очевидна, но чело-

век обычно видит только одну из них, для него «существует лишь то, что он видит» [2, 38].

В аспекте терминологии именно это когнитивное искажение раскрывает важность аккуратного подбора формулировок: поскольку формулировка «предикторы» не только должна вызывать гораздо большую настороженность, нежели «факторы риска», но и предполагает проведение серьезных мероприятий в масштабах системы здравоохранения и общества в целом.

Есть и другие примеры несинонимичности терминов и формулировок, — такие как «инфекционное заболевание» и «инфекция». С точки зрения В.И. Покровского, «инфекция — это взаимодействие возбудителя заболевания с организмом человека [или животного], проявляющееся болезнью либо носительством» [39].

Разный смысл имеют термины «нейроинфекция» и «нейроинвазия». Строго говоря, термин «нейроинфекция» — вовсе не корректен, но традиционно применяется для обозначения поражения нервной системы вследствие инфекционного заболевания или поражения нервной системы, ассоциированного с определенным микробом, поскольку более удобен и привычен.

Термин «инвазия» заимствован из паразитологии, ранее им обозначали проникновение паразитов в организм хозяина. Затем он стал использоваться в иностранной литературе для обозначения проникновения микробов, а в последнее время встречается и в отечественных публикациях. Термином «нейроинвазия» обозначают внедрение микробов именно в нервную систему.

**Заключение.** Известно, что в случае проникновения микробов в макроорганизм могут развиваться либо манифестирующие или латентные формы инфекционных заболеваний, либо носительство микробов, либо инфекция приобретет характер медленной. Нервная система человека реагирует на проникновение микробов в организм человека в любом случае. Патологические изменения при внедрении SARS-CoV-2 могут возникать как вследствие непосредственного воздействия микробов на ткани нервной системы либо воздействия их структурных компонентов или метаболитов, так и в результате вторичного поражения нервной системы.

Среди клинических проявлений инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как и других, — симптомы, свидетельствующие в той или иной степени о вовлечении нервной системы: повышение температуры тела, чрезмерная физическая и умственная утомляемость, боль различной локализации, парестезии, судороги, изменение аппетита и пищевого поведения, головокружение, нарушение сна, изменение настроения. Нередко инфекционные заболевания дебютируют именно с симптомами и признаками вовлечения центральной нервной системы. В иных случаях инфекции приводят к декомпенсации или клинической манифестиации коморбидных, в том числе ранее латентно протекавших, заболеваний.

Изучение факторов риска, предикторов и патогенеза поражения нервной системы при инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, остается одной из актуальных проблем современной медицины. Значительной багаж накопленной информации требует аккуратного к ней отношения, в том числе с позиции не только медиков и биологов, но и психологов, и лингвистов.

**Конфликт интересов.** Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Описание объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского) отсутствует.

### References (Литература)

- Kuvaeva IO, Strelnikova AM. Features of coping with a specific difficult situation: the COVID-19 pandemic. *Izvestia. Ural Federal University Journal. Series 1: Problems of education, science and culture* 2021; 27 (2): 84–91. Russian (Куваева И.О., Стрельникова А.М. Особенности совладания со специфической трудной ситуацией: пандемия COVID-19. *Известия Уральского федерального университета. Сер. 1: Проблемы образования, науки и культуры* 2021; 27 (2): 84–91).
- Kahneman D. Thinking, fast and slow. N. Y.: Farrar, Straus and Giroux, 2011; 499 p.
- Kahneman D, Slovic P, Tversky A, eds. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. Cambridge: Cambridge University Press, 2001; 555 p.
- The United States National Library of Medicine (NLM). PubMed. URL: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Infectious&sort=pubdate&size=50&show\\_snippets=off](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Infectious&sort=pubdate&size=50&show_snippets=off) (10 Apr 2022).
- Tony AA, Ahmed SBA, Tony EAE, et al. Predictors of neurological presentations of COVID-19 infected patients in South Egypt, Aswan Governorate: A single center study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021; (17): 3471–82.
- Aragao MFVV, Leal MC, Andrade PHP, et al. Clinical and radiological profiles of COVID-19 patients with neurological symptomatology: A comparative study. *Viruses* 2021; 13 (5): 845.
- Au SCL. Comments on stroke as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30 (10): 105863.
- Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One* 2021; 16 (4): e0247433.
- Siow I, Lee KS, Zhang JJY, et al. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol* 2021; 28 (10): 3491–502.
- Zare Dehnavi A, Salehi M, Arab Ahmadi M, et al. Clinical, laboratory and imaging characteristics of hospitalized COVID-19 patients with neurologic involvement: A cross-sectional study. *Arch Acad Emerg Med* 2022; 10 (1): e10.
- Amanat M, Rezaei N, Roozbeh M, et al. Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: A multicenter prospective clinical study. *BMC Neurol* 2021; (21): 116.
- Aragón-Benedí C, Oliver-Forníes P, Galluccio F, et al. Is the heart rate variability monitoring using the analgesia nociception index a predictor of illness severity and mortality in critically ill patients with COVID-19? A pilot study. *PLoS One* 2021; 16 (3): e0249128.
- Chachkhiani D, Soliman MY, Barua D, et al. Neurological complications in a predominantly African American sample of COVID-19 predict worse outcomes during hospitalization. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; (197): 106173.
- Eskandar EN, Altschul DJ, de la Garza Ramos R, et al. Neurologic syndromes predict higher in-hospital mortality in COVID-19. *Neurology* 2021; 96 (11): e1527–38.
- García-Azorín D, Trigo J, Martínez-Pías E, et al. Neurological symptoms in COVID-19 patients in the emergency department. *Brain Behav* 2021; 11 (4): e02058.
- Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7 (11): 2221–30.
- Martinot M, Eyriey M, Gravier S, et al. Predictors of mortality, ICU hospitalization, and extrapulmonary complications in COVID-19 patients. *Infect Dis Now* 2021; 51 (6): 518–25.
- Pan Y, Yu Z, Yuan Y, et al. Alteration of autonomic nervous system is associated with severity and outcomes in patients with COVID-19. *Front Physiol* 2021; (12): 630038.
- Zifko U, Schmidlechner T, Saelens J, et al. COVID-19: involvement of the nervous system. Identifying neurological predictors defining the course of the disease. *J Neurol Sci* 2021; (425): 117438.

20. Chaumont H, Meppiel E, Roze E, et al. Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients. *Rev Neurol (Paris)* 2022; 178 (1-2): 137–43.
21. Gordon I, Horesh D, Milstein N, et al. Pre-pandemic autonomic nervous system activity predicts mood regulation expectancies during COVID-19 in Israel. *Psychophysiology* 2021; 58 (11): e13910.
22. Jopling E, Rnic K, Tracy A, LeMoult J. Impact of loneliness on diurnal cortisol in youth. *Psychoneuroendocrinology* 2021; (132): 105345.
23. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: A retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2020; 21 (1): 94.
24. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* 2020; (9): 100163.
25. Eden A, Simrén J, Price RW, et al. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis. *J Neurochem* 2021; (159): 61–77.
26. Liu JM, Tan BH, Wu S, et al. Evidence of central nervous system infection and neuroinvasive routes, as well as neurological involvement, in the lethality of SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2021; (93): 1304–13.
27. Dadkhah M, Talei S, Doostkamel D, et al. The impact of COVID-19 on diagnostic biomarkers in neuropsychiatric and neuroimmunological diseases: A review. *Rev Neurosci* 2021; 33 (1): 79–92.
28. Gupta S, Chandra A, Ray BK, Pandit A. Treatment related fluctuation and response to intravenous immunoglobulin therapy in post COVID-19 Guillain-Barre syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15 (5): 102246.
29. Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol* 2021; 268 (9): 3086–104.
30. Putilina MV, Grishin DV. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2020; (120): 58–64. Russian (Путилина М. В., Гришин Д. В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2020; (120): 58–64).
31. Joshee S, Vatti N, Chang C. Long-Term Effects of COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2022; (97): 579–99.
32. Margulis MS. Chronic infectious and parasitic diseases of the nervous system. Moscow; Leningrad: Medgiz, 1933; 388 p. Russian (Маргулис М. С. Хронические инфекционные и паразитарные заболевания нервной системы. М.; Л.: Медгиз, 1933; 388 с.).
33. Reverby SM. More than fact and fiction. Cultural memory and the Tuskegee syphilis study. *Hastings Cent Rep* 2001; (31): 22–8.
34. Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. *Neurosypilis. Semin Neurol* 2019; (39): 448–55.
35. Ho EL, Tantalo LC, Jones T, et al. Point-of-care treponemal tests for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2015; (42): 48–52.
36. Kolokolov OV. Damage to the nervous system in patients with syphilis: modern pathomorphosis, diagnosis and prevention: DSc diss. Moscow, 2013; 325 p. Russian (Колоколов О. В. Поражение нервной системы у больных сифилисом: современный патоморфоз, диагностика и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013; 325 с.).
37. Kolokolov OV, Tikhonova LA, Bakulev AL, et al. Syphilitic cerebral vasculitis: diagnostic possibilities. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012; 112 (4): 11–17. Russian (Колоколов О. В., Тихонова Л. А., Бакулев А. Л. и др. Сифилитический церебральный васкулит: возможности диагностики. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2012; 112 (4): 11–17).
38. Bobrova LA. Cognitive distortions. Domestic and foreign literature. Series 3: *Philosophy* 2021; (2): 69–79. Russian (Боброва Л. А. Когнитивные искажения. Отечественная и зарубежная литература. Сер. 3: Философия 2021; (2): 69–79).
39. Pokrovsky VI, Pak SG, Briko NI, Danilkin BK. Infectious diseases and epidemiology. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 1008 p. Russian (Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Инфекционные болезни и эпидемиология. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 1008 с.).

УДК 616.8-003.99

Оригинальная статья

## ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА СОСТОЯНИЕ СТРУКТУР ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

**Е. Б. Кузнецова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, кандидат медицинских наук; **А. М. Напшева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук; **О. В. Колоколов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии им. К. Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук; **А. С. Зубрийчук** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент; **Д. О. Титаренко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент.

## THE IMPACT OF COVID-19 ON THE STATE OF THE MEDULLA OBLONGATA STRUCTURES: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS

**E. B. Kuznetsova** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, PhD; **A. M. Napsheva** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, PhD; **O. V. Kolokolov** — Saratov State Medical University, Head of the Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, Associate Professor, DSc; **A. S. Zubriychuk** — Saratov State Medical University, Student; **D. O. Titarenko** — Saratov State Medical University, Student.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Кузнецова Е. Б., Напшева А. М., Колоколов О. В., Зубрийчук А. С., Титаренко Д. О. Влияние COVID-19 на состояние структур продолговатого мозга: клинико-морфологический анализ. Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 122–125.**

**Цель:** провести клинико-морфологический анализ состояния продолговатого мозга пациентов, умерших от инфекции, вызванной SARS-CoV-2. **Материал и методы.** В основе работы — морфологическое исследование тканей головного мозга 10 пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, у которых при жизни не были обнаружены симптомы и признаки поражения нервной системы, за исключением агевзии. **Результаты.** В структуре нейронов продолговатого мозга выявлены изменения, характерные для инфекционных заболеваний (феномен «тутовой ягоды», хроматолиз, эозинофильные включения белковой природы).

**Заключение.** Полученные результаты указывают на то, что при COVID-19 в структурах продолговатого мозга может происходить разрушение ядер нейронов и проникновение компонентов SARS-CoV-2 внутрь клетки, что свидетельствует о поражении центральной нервной системы, непосредственно ассоциированном с SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, хроматолиз, феномен «тутовой ягоды», поражение нервной системы.

**Kuznetsova EB, Napsheva AM, Kolokolov OV, Zubriychuk AS, Titarenko DO.** The impact of COVID-19 on the state of the medulla oblongata structures: clinical and morphological analysis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 122–125.

**Objective:** to conduct a clinical and morphological analysis of the state of the medulla oblongata of patients who died from an infection caused by SARS-CoV-2. **Material and methods.** The work is based on a morphological study of the medulla oblongata of 10 patients who died from the coronavirus infection COVID-19, who did not appear symptoms and signs of damage to the nervous system during their lifetime, with the exception of ageusia. **Results.** In the structure of neurons in the medulla oblongata, changes characteristic of infectious diseases (the “mulberry” phenomenon, chromatolysis, eosinophilic inclusions of a protein nature) were revealed. **Conclusion.** The results obtained indicate that when SARS-CoV-2 enters the brain structures, it triggers the process of destruction of the nuclei of neurons and the penetration of viral inclusions into the cell, which indicates a lesion of the central nervous system directly associated with SARS-CoV-2.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, chromatolysis, mulberry phenomenon, neurodegeneration.

**Введение.** Общеизвестно, что структуры нервной системы защищены от возбудителей инфекций барьерами, препятствующими проникновению микроорганизмов в ткань мозга и развитию тяжелых неврологических нарушений. Однако при некоторых инфекционных заболеваниях функция гематоэнцефалического барьера и других препятствий нарушается, что позволяет патогенам воздействовать непосредственно на клетки головного мозга. Среди них — сифилис, ВИЧ-инфекция, болезнь Крейтцфельдта — Якоба, куру и другие.

В настоящее время в литературных источниках появляются данные о том, что SARS-CoV-2 способен кнейроинвазии [1–8]. Предполагают, что SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, размножаясь в эпителиальных клетках полости носа и носоглотки, по аксонам терминальных ветвей мигрируют в нейроны черепных нервов как ретроградно, так и антероградно и транссинаптически [2, 4, 6, 8]. Проникновение SARS-CoV-2 по обонятельным нервам с дальнейшим размножением в обонятельной луковице, таламусе, стволе головного мозга выявлено в нескольких крупных исследованиях. Любопытно, что патоморфологическое исследование животных, зараженных коронавирусной инфекцией COVID-19, в ряде случаев обнаруживало вирус только в структурах центральной нервной системы, но не в легких. Возможно, патологическое воздействие на ткань мозга обусловлено выработкой вирусом нейротоксинов, активацией нейромедиаторов воспаления и развитием вторичного аутоиммунного процесса [2, 5, 6]. Кроме того, происходит внедрение вируса в мозговые структуры через эндотелий церебральных сосудов [2, 3, 5].

У пациентов с COVID-19 довольно часто наблюдается нарушение вкуса. Существует несколько клинических форм: агевзия (1,4–5,6%), гипогевзия (47,5%) и дисгевзия (21,1%). Примечательно, что другие ветви лицевого нерва остаются интактными, поэтому мимические мышцы при этом заболевании страдают крайне редко [2].

В этих случаях мишенью для коронавируса являются хеморецепторы сосочков языка, эпителиальные клетки слизистых оболочек полости рта и глотки, афферентные нервные волокна черепных нервов, а при виремии — кора височной доли и ствол головного мозга [2, 7].

---

Ответственный автор — Кузнецова Елена Борисовна  
Тел.: +7 (903) 3830473  
E-mail: elenfeb77@mail.ru

В 23,6–41,7% случаев развивается сочетанная дисфункция вкусового и обонятельного анализаторов, причем такие нарушения довольно специфичны. Установлено, что расстройства вкуса и обоняния чаще развиваются у женщин и нередко предшествуют всем другим проявлениям COVID-19. Некоторые авторы предлагают даже рассматривать подобные нарушения в качестве скринингового признака, который имеет максимальную информативность у пациентов молодого возраста и у женщин [2].

Данные аутопсии пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, свидетельствуют о проникновении вируса через гематоэнцефалический барьер: в частности, наличие РНК, вирусных частиц в паренхиме мозга. Описаны варианты вирусной нейроинвазии через рецепторы конечных продуктов гликозилирования RAGE, через молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов РЕСАМ-1, а также через желудочно-кишечный тракт [2, 8].

Цель — провести клинико-морфологический анализ состояния продолговатого мозга пациентов, умерших от инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

**Материал и методы.** Произведен анализ протоколов вскрытий и аутопсийного материала головного мозга 10 умерших пациентов с прижизненно подтвержденной коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Критерии включения в исследование: основная причина смерти пациентов — коронавирусная инфекция COVID-19, внебольничная двусторонняя пневмония; наличие у пациентов при жизни нарушения вкусовой чувствительности (агевзии) как симптома инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В исследование не вошли пациенты, имеющие при жизни установленные неврологические заболевания, любые другие инфекции, любые соматические заболевания в стадии декомпенсации, любые интоксикации, включая алкогольную.

Произведен анализ данных медицинских карт пациентов. Средний возраст вошедших в исследование составил  $44,7 \pm 11,3$  года; аутопсии подвергнуты девять лиц женского пола, один — мужского. Из анамнеза известно, что пять больных страдали артериальной гипертензией, один — сахарным диабетом II типа, у трех пациентов было ожирение. Все больные находились на стационарном лечении в специализированном инфекционном отделении более 7 суток. Во всех случаях диагноз, установленный в посмертном эпикризе, был идентичен: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вирус идентифицирован. Двусторонняя полисегмен-

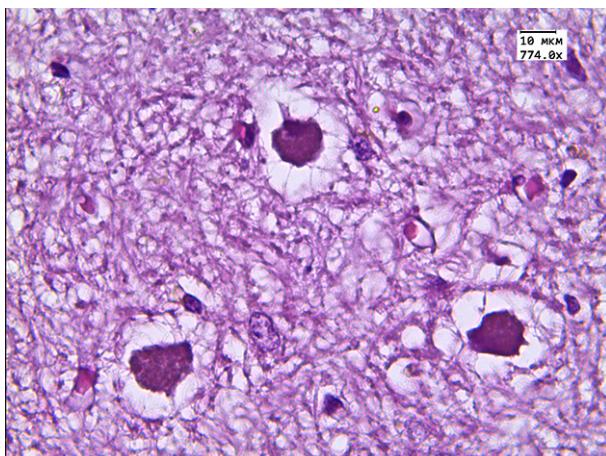


Рис. 1. Феномен «тутовой ягоды»

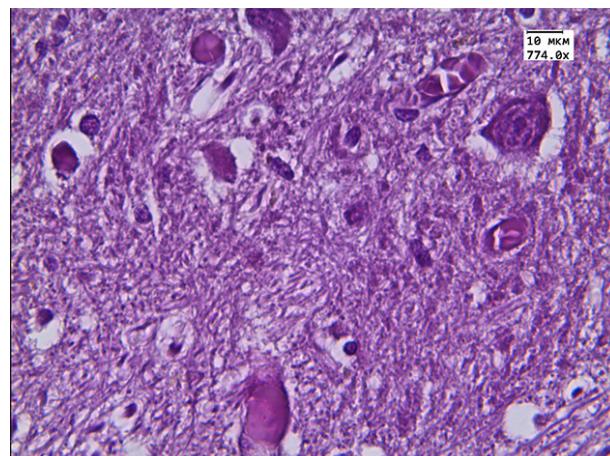


Рис. 3. Эозинофильные гомогенные белковые включения

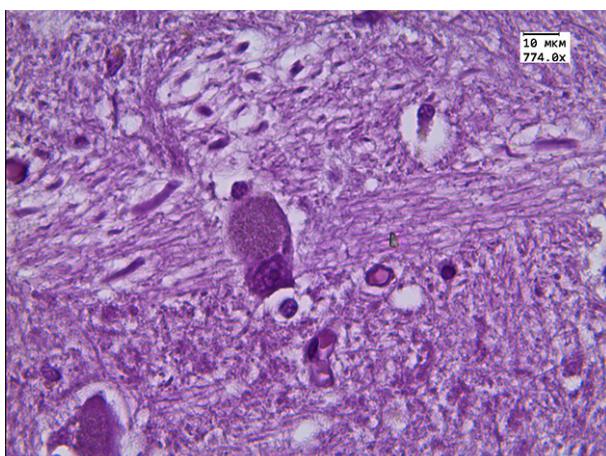


Рис. 2. Субстанция Ниссля в цитоплазме нейрона

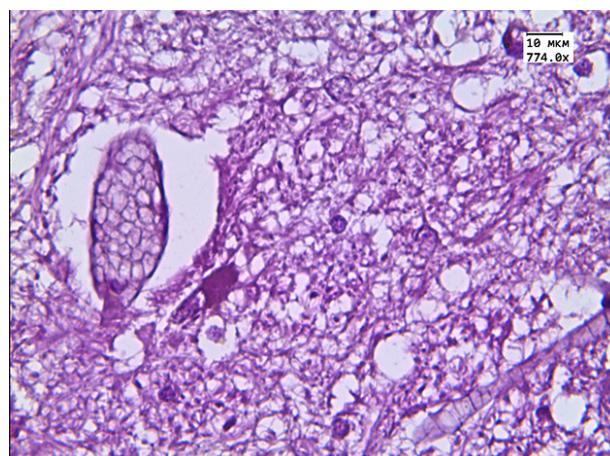


Рис. 4. Вакуольная дистрофия нейронов

тарная пневмония. Острая дыхательная недостаточность. Отек легких». Объем поражения легочной ткани по данным КТ нами не анализировался.

Кусочки продолговатого мозга для гистологического исследования изымали в ходе патологоанатомического исследования пациентов и подвергали стандартной гистологической обработке. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование проводилось с помощью микровизора медицинского проходящего света  $\mu$ Vizo-101 (ОАО «ЛОМО», Россия).

**Результаты.** При анализе медицинских карт умерших выявлено, что все пациенты предъявляли жалобы на изменение вкусовых ощущений. Кроме того, два обследуемых предъявили жалобы на головную боль, выраженную слабость. Больные были осмотрены неврологом. У трех из них установлена агевзия, у семи — дисгевзия. У пяти пациентов выявлена гипосмия. У шести больных изменение вкусовых ощущений появилось раньше, чем симптомы инфекционного заболевания (повышение температуры тела, слабость, респираторные симптомы). Других неврологических нарушений отмечено не было.

При исследовании патологоанатомического материала у всех 10 пациентов в тканях продолговатого мозга выявлены такие неспецифические изменения, как стаз и полнокровие, перицеллюлярный и периваскулярный отеки. Помимо того, у 100% умерших пациентов обнаружен феномен «тутовой ягоды»

(рис. 1) — расположение в ткани вакуолизированного ядра, вокруг которого отсутствует цитоплазма. Данный феномен обусловлен плазмолизисом ядер, состоящих из большого числа вакуолей.

Во всех случаях наблюдения в ткани мозга найдены округлые гиперхромные базофильные включения, ядрышки и хроматин. Данные изменения типичны при поражениях, вызываемых вирусными инфекциями.

У 6 из 10 пациентов выявлен хроматолиз — растворение субстанции Ниссля в клеточном теле нейрона (рис. 2). Тельца Ниссля — это скопления рибосом, занимающих все пространство тела нейрона. Подобный процесс может быть спровоцирован различными факторами: истощением, ишемией и, в том числе, вирусным воздействием. В 50% случаев в нейронах обнаружены эозинофильные гомогенные включения, предположительно белковой природы (рис. 3). У трех больных найдены периваскулярные кровоизлияния. В 20% случаев фиксирована вакуольная дистрофия двигательных нейронов (рис. 4).

**Обсуждение.** Изменения, обнаруженные нами, ранее были описаны при других патологических процессах, включая инфекции. В частности, феномен «тутовой ягоды» считается характерным для герпетического энцефалита или поражения мозга цитомегаловирусом [3]. Выявление данного феномена подтверждает гипотезу о том, что SARS-CoV-2 способен проникать в структуры мозга, вызывая по сути явления локального энцефалита.

Известно, что золотым стандартом для доказательства того, что обнаруженные в веществе головного мозга изменения связаны именно с проникновением определенного патогена, например SARS-CoV-2, в вещество головного мозга должно быть выявление именно этого патогена в веществе головного мозга. Вместе с тем обнаружение характерных для инфекционных заболеваний изменений в веществе головного мозга у пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, при исключении иных причин можно считать приемлемым доказательством.

Хроматолиз — морфологическое проявление реакции клетки на нарушения обмена функциональных белков нейрона, что, как правило, является предшественником апоптоза. Можно предположить, что SARS-CoV-2 способен выступать в роли провокатора, запускающего метаболические процессы внутри клетки, которые приводят к изменению структуры нейрона.

Эозинофильные включения белковой природы, выявленные нами в нейронах, могут предположительно являться отложениями  $\beta$ -амилоида, тем не менее эта гипотеза требует дальнейшего изучения. По некоторым предположениям, нейроинвазия SARS-CoV-2 может способствовать продукции  $\beta$ -амилоида как своеобразной формы иммунного ответа и одновременно — элемента патологического каскада, приводящего к депонированию  $\beta$ -амилоида [4].

Периваскулярные кровоизлияния могли быть вызваны избыточной продукцией белков nsp2, nsp5, c145a и nsp7, которые увеличивали экспрессию фактора Виллебранда и интерлейкина-6, изменяющих проницаемость сосудистой стенки при COVID-19 [5].

Действие вирусных агентов способно вызвать вакуольную дистрофию двигательных нейронов, что и было выявлено в 20% наблюдений. В конечном итоге при тяжелых нарушениях функции клетки вакуольная дистрофия приводит к некробиозу.

**Заключение.** Обнаруженные нами изменения в продолговатом мозге пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, подтверждают данные литературы о том, что SARS-CoV способен

к нейроинвазии, оказывая влияние на состояние структур центральной нервной системы.

Обнаруженные изменения морфологии нейронов позволяют предположить развитие явлений локального энцефалита, для которого характерно разрушение ядер нейронов и появление вирусных включений внутри клетки.

Полученные данные свидетельствуют о возможном участии SARS-CoV-2 в нейродегенерации, что требует дальнейшего изучения.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Belopasov VV, Yachou Ya, Samoilova EM, Baklaushev VP. The nervous system damage in COVID-19. Journal of Clinical Practice 2020; 11 (2): 60–80. Russian (Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика 2020; 11 (2): 60–80).
2. Ekusheva EV, Kovalchuk VV, Shhukin IA. Neurological complications of COVID-19 and post-covid syndrome. Moscow: AST 345 LLC, 2022; 104 p. Russian (Екушева Е.В., Ковальчук В.В., Щухин И. А. Неврологические осложнение COVID-19 и постковидный синдром. М.: ООО «АСТ 345», 2022; 104 с.).
3. Synowiec A, Szczepanski A, Barreto-Duran E, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a systemic infection. Clin Microbiol Rev 2021; (34): e00133–20.
4. Voitenkov VB, Ekusheva EV. Concerning the neurotropy and neuroinvasiveness of coronaviruses. Journal of Clinical Practice 2020; 11 (2): 81–6. Russian (Войтенков В.Б., Екушева Е.В. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов. Клиническая практика 2020; 11 (2): 81–6).
5. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. Alzheimers Research & Therapy 2020; 12 (1): 69.
6. Arbour N, Côté G, Lachance C, et al. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. J Virol 1999; (73): 3338–50.
7. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; (77): 683.
8. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; (382): 2268–70.

УДК 616.832-004.2+571.27

Краткое сообщение

#### ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

**М. М. Меламуд** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, аспирант лаборатории ферментов репарации; **Е. А. Ермаков** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, научный сотрудник лаборатории ферментов репарации, кандидат биологических наук; **А. С. Бойко** — НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии, кандидат медицинских наук; **Д. А. Камаева** — НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии, кандидат медицинских наук; **С. А. Иванова** — НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, профессор, доктор медицинских наук; **Г. А. Невинский** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, заведующий лабораторией ферментов репарации, профессор, доктор химических наук; **В. Н. Бунева** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, главный научный сотрудник лаборатории ферментов репарации, профессор, доктор биологических наук.

#### DYSREGULATION OF THE CYTOKINE NETWORK IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

**M. M. Melamud** — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Laboratory of Repair Enzymes, Post-graduate Student; **E. A. Ermakov** — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Research Scientist of the Laboratory of Repair Enzymes, PhD; **A. S. Boiko** — Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Scientist of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, PhD; **D. A. Kamaeva** — Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Scientist of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, PhD; **S. A. Ivanova** — Mental

*Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Deputy Head for Research, Professor, DSc; G.A. Nevinsky — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Head of the Laboratory of Repair Enzymes, Professor, DSc; V.N. Buneva — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Lead Research Scientist of the Laboratory of Repair Enzymes, Professor, DSc.*

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Меламуд М.М., Ермаков Е.А., Бойко А.С., Камаева Д.А., Иванова С.А., Невинский Г.А., Бунева В.Н.** Дисрегуляция цитокиновой сети у пациентов с рассеянным склерозом. Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 125–127.

**Цель:** оценить изменения концентрации 41 цитокина у больных рассеянным склерозом (РС) в сравнении со здоровыми донорами (ЗД). **Материал и методы.** Для исследования использовано 55 образцов сыворотки крови больных РС и 36 от здоровых доноров. Концентрация 41 цитокина определялась с помощью мультиплексного анализатора Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYTMAG-60K-PX41) производства Merck Millipore (Darmstadt, Germany). Статистический анализ полученных результатов (*U*-критерий Манна — Уитни, поправка Бонферрони на множественную проверку гипотез) проводился в программах Origin 2021. **Результаты.** Из 41 исследованного цитокина концентрация 12 оказалась достоверно ниже, чем у здоровых доноров: GRO ( $p=0,003$ ); MDC, Eotaxin ( $p=0,002$ ); EGF, PDGF-AA, TGF- $\alpha$ , PDGF-AB/BB, VEGF, IL-8, MIP-1b, MCP-1, sCD40L ( $p<0,001$ ), остальные цитокины остались без статистически значимых изменений. **Заключение.** У больных РС обнаружено снижение концентрации двенадцати цитокинов по сравнению с ЗД. Измененные цитокины можно отнести к двум функциональным группам: ростовые факторы и «моноцитарно-макрофагальные» цитокины.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, цитокины, ростовые факторы.

**Melamud MM, Ermakov EA, Boiko AS, Kamaeva DA, Ivanova SA, Nevinsky GA, Buneva VN.** Dysregulation of the cytokine network in patients with multiple sclerosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 125–127.

**Objective:** to evaluate changes in the concentration of 41 cytokines in patients with multiple sclerosis (MS) in comparison with healthy donors (HD). **Material and methods.** For the study, 55 blood serum samples from MS patients and 36 from healthy donors were used. The concentration of 41 cytokines was determined using a Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYTMAG-60K-PX41) manufactured by Merck Millipore (Darmstadt, Germany). Statistical analysis of the obtained results (Mann — Whitney *U*-test, Bonferroni correction for multiple hypothesis testing) was carried out in Origin 2021. **Results.** Of the 41 cytokines studied, the concentration of 12 was significantly lower than in healthy donors: GRO ( $p=0,003$ ); MDC, Eotaxin ( $p=0,002$ ); EGF, PDGF-AA, TGF- $\alpha$ , PDGF-AB/BB, VEGF, IL-8, MIP-1b, MCP-1, sCD40L ( $p<0,001$ ), other cytokines did not change significantly. **Conclusion.** In patients with MS, a decrease in the concentration of twelve cytokines was found compared with HD. Altered cytokines can be classified into two functional groups: growth factors and “monocyte-macrophage” cytokines.

**Key words:** multiple sclerosis, cytokines, growth factors.

**Введение.** Рассеянный склероз — хроническое аутоиммунное заболевание, в основе патогенеза которого лежат процессы демиелинизации и воспаления. До сих пор ведутся споры, первичен ли иммунный ответ при РС или вторичен, однако участие иммунной системы в развитии и прогрессировании заболевания неоспоримо. В формировании иммунного ответа как против внешних агентов, так и собственных антигенов участвуют не только клетки иммунной системы, но и небольшие белки, цитокины, являющиеся клеточными мессенджерами.

Изменения в концентрациях цитокинов и их роль в патогенезе РС в настоящее время активно изучаются. Но часто исследуются либо цитокины, ассоциируемые с конкретными клетками, участвующими в патогенезе РС [1], либо рассматривается широкий спектр цитокинов, но при этом абсолютное их количество в исследовании достаточно скучно [2]. В представленной работе нами проанализирована широкая панель, состоящая из 41 цитокина. Большая выборка позволяет охватить и изучить все классические семейства цитокинов: интерфероны, хемокины, интерлейкины, суперсемейство TNF- $\alpha$  и ростовые факторы [3]. Данный подход при изучении цитокинов позволит более широко взглянуть на картину иммунологических нарушений при РС.

**Цель** — оценить изменения концентрации 41 цитокина у больных рассеянным склерозом в сравнении со здоровыми донорами.

**Материал и методы.** Исследование одобрено этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского от-

деления РАН (протокол №8 от 07.02.2020). Информированное согласие на участие в исследовании получено от каждого участника.

В исследовании использовалась сыворотка крови больных РС ( $n=55$ ) и ЗД ( $n=36$ ). Из 55 пациентов с РС у 36 была рецидивирующе-ремиттирующая форма заболевания, у 19 — первично прогрессирующая. Материал предоставлен кафедрой неврологии НГМУ, Новосибирск. Официальный диагноз РС поставлен пациентам в различных лечебных учреждениях Новосибирска на основании современных клинических рекомендаций. Все пациенты принимали иммуносупрессивную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

Критериями исключения для группы ЗД были следующими: острые или хронические аутоиммунные, инфекционные заболевания, а также онкология. Медианный возраст пациентов с РС — 52 года, ЗД — 51 год. Концентрация цитокинов оценивалась мультиплексным анализатором Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYTMAG-60K-PX41) производства Merck Millipore (Darmstadt, Germany) на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского медицинского центра. Оценивались цитокины: EGF, FGF-2, Eotaxin, TGF- $\alpha$ , G-CSF, Flt-3L, GM-CSF, Fractalkine, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , GRO, IL-10, MCP-3, IL-12P40, MDC, IL-12P70, PDGF-AA, IL-13, PDGF-AB/BB, IL-15, sCD40L, IL-17A, IL-1RA, IL-1a, IL-9, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, RANTES, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , VEGF.

Статистическая обработка результатов (*U*-критерий Манна — Уитни, поправка Бонферрони на множе-

**Ответственный автор** — Меламуд Марк Маркович  
Тел.: +7 (953) 8611143  
E-mail: marken94@mail.ru

**Концентрации достоверно различающихся цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и здоровых доноров, Мe [Q1; Q3]**

Название цитокина	Концентрация, пг/мл		<i>P</i> -значение различий между двумя группами
	у больных РС	у здоровых доноров	
EGF	7,7 [4,95; 11,64]	132,6 [93,6; 253,9]	
PDGF-AA	523,8 [225,1; 930,5]	2413 [1727; 2732]	
TGF- $\alpha$	0,5 [0,31; 0,83]	2,2 [1,19; 3,16]	
PDGF-AA/BB	4074 [2202; 7573]	10138 [7862; 12663]	<0,001
VEGF	68,2 [30; 127,8]	17,9 [8,28; 53,96]	
IL-8	3,7 [2,48; 5,58]	7,4 [5,74; 14,78]	
MIP-1 $\beta$	15,1 [10,58; 22,63]	28,4 [19,11; 38,07]	
MCP-1	225,4 [156,7; 330,3]	348,4 [264,1; 502,0]	
MDC	391,9 [273,8; 481,9]	510,2 [399,0; 645,6]	0,002
GRO	551,4 [262,9; 1307]	933,1 [717,5; 1470]	0,003
sCD40L	45,1 [25,5; 108,1]	2201 [1378; 3139]	<0,001
Eotaxin	107,6 [80,3; 162,3]	148,7 [119,5; 198,2]	0,002

ственную проверку гипотез) проводилась в программе Origin 2021. Статистически значимыми считались различия, имеющие *P*-значение  $\leq 0,05$  и прошедшие проверку поправкой Бонферрони на множественную проверку гипотез. Результаты измерений концентрации цитокинов представлены как медиана (*Мe*), нижний и верхний квартили [Q1; Q3].

**Результаты.** Из 41 исследованного цитокина статистически значимо у больных РС изменились 12: EGF, PDGF-AA, TGF- $\alpha$ , PDGF-AB/BB, VEGF, IL-8, MIP-1 $\beta$ , MCP-1, MDC, GRO, sCD40L, Eotaxin. Все они оказались достоверно ниже, чем у ЗД. Концентрации изменившихся цитокинов и *P*-значения различий между группами представлены в таблице.

**Обсуждение.** Полученные результаты указывают на дисрегуляцию сети цитокинов у пациентов с РС. Отклонения в концентрациях цитокинов при РС описываются во множестве исследований [1, 2, 4], полученные нами данные в целом согласуются с литературными. Однако в отличие от опубликованных ранее исследований в настоящей работе показано исключительно снижение концентрации цитокинов. В изданных ранее исследованиях отмечается как повышение, так и снижение концентрации некоторых цитокинов у больных РС [2, 4]. Например, у пациентов наблюдается снижение IL-6 и TNF- $\alpha$  после лечения [2]. Поэтому полученные нами данные можно объяснить влиянием проводимой иммуносупрессивной терапии. Выявленное нами снижение концентрации ряда цитокинов может быть также связано с низкой выраженностью воспалительного процесса при РС по сравнению с классическими аутоиммунными заболеваниями. Обнаруженные закономерности необходимо подтвердить на больших выборках пациентов.

Интересно, что все цитокины, концентрация которых снизилась у больных РС, можно условно разделить на две функциональные группы: ростовые факторы (EGF, PDGF-AA, TGF- $\alpha$ , PDGF-AA/BB; VEGF) и хемокины «моноцитарно-макрофагального» ряда

(IL-8, MIP-1 $\beta$ , MCP-1, MDC, GRO). Помимо этого, обнаружено снижение уровня двух цитокинов, которые нельзя отнести ни к одной из вышеописанных групп (sCD40L и Eotaxin). Известно, что их главными клетками-продуцентами являются тромбоциты (в случае sCD40L) или клетки эндотелия и активированные моноциты (в случае Eotaxin). Поэтому можно предположить, что снижение sCD40L и Eotaxin вторично и связано с влиянием снижения уровня цитокинов из первых двух групп. Полученные данные могут указывать на нарушение регуляции моноцитарно-макрофагальных клеток и могут быть использованы для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий при РС.

**Заключение.** Результаты данной работы указывают на дисрегуляцию цитокиновой сети при РС. Изменения цитокинового профиля у больных РС обнаружены в основном в двух функциональных группах цитокинов: ростовые факторы и «моноцитарно-макрофагальные» цитокины. В перспективе результаты данной работы могут лежать в основу тест-системы для диагностики РС на основе цитокинового профиля.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 20-15-00162.

#### References (Литература)

1. Wagner C, Roqué P, Goverman J. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis. *J Exp Med* 2020; 217 (1): e20190460.
2. Bai Z, Chen D, Wang L, et al. Cerebrospinal fluid and blood cytokines as biomarkers for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of 226 studies with 13,526 multiple sclerosis patients. *Front Neurosci* 2019; (13): 1026.
3. Bixler S, Goff A. The Role of Cytokines and Chemokines in Filovirus Infection. *Viruses* 2015; 7 (10): 5489–5507.
4. Kallaur A, Oliveira S, Colado A, et al. Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Mol Med Rep* 2013; 7 (3): 1010–20.

## АСТЕНОВЕГЕТАТИВНЫЙ СИНДРОМ У ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

**К. Н. Мельников** — ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», доцент кафедры клинической медицины последипломного образования, кандидат медицинских наук; **И. Е. Повереннова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **М. А. Качковский** — ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», профессор кафедры внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук; **Т. М. Кузьмина** — ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», доцент кафедры внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук; **А. И. Антонов** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии.

### POST-COVID-19 ASTHENIC-VEGETATIVE SYNDROME

**K. N. Melnikov** — Medical University “Reaviz”, Assistant Professor of the Clinical Medicine of Post-graduate Education, PhD; **I. E. Poverennova** — Samara State Medical University, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, DSc; **M. A. Kachkovsky** — Medical University “Reaviz”, Professor of the Department of Internal Diseases, Professor, DSc; **T. M. Kuzmina** — Medical University «Reaviz», Assistant Professor of the Department of Internal Diseases, Associate Professor, PhD; **A. I. Antonov** — Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Post-graduate Student.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Мельников К.Н., Повереннова И.Е., Качковский М.А., Кузьмина Т.М., Антонов А.И. Астеновегетативный синдром у перенесших COVID-19. Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 128–132.**

**Цель:** улучшение диагностики и лечения астеновегетативного синдрома у перенесших COVID-19 на основании изучения особенностей его течения. **Материал и методы.** В исследование включено 54 амбулаторных пациента в возрасте от 21 до 59 лет, перенесших симптомный лабораторно-подтвержденный COVID-19. Всем пациентам проводилась электрокардиография и лабораторные исследования. Использовали анкетирование по шкале вегетативной дисфункции Вейна, опроснику депрессии Бека, шкале ситуативной и личностной тревоги Спилберга — Ханина, краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) на первом визите и повторно через 1 и 3 месяца на фоне нейропротективной терапии. **Результаты.** Выявлено, что у перенесших COVID-19 развивается астеновегетативный синдром с астеническими и вегетодистоническими проявлениями и выраженным тревожно-депрессивными расстройствами у 100% пациентов. На фоне терапии отмечено значительное снижение числа и выраженности астенических проявлений (с 74,1 пациентов до 5,6%) и ментальных нарушений (с 20,4 пациентов до 3,7%), однако сохранялся достаточно высокий уровень тревожности (у 40,7% пациентов). **Выводы.** Лечение пациентов с постковидным астеновегетативным синдромом дает более быстрый эффект в плане купирования астенических и когнитивных нарушений и замедленную положительную динамику в отношении тревожно-депрессивных проявлений.

**Ключевые слова:** астеновегетативный синдром, COVID-19.

**Melnikov KN, Poverennova IE, Kachkovsky MA, Kuzmina TM, Antonov AI. Post-COVID-19 asthenic-vegetative syndrome. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 128–132.**

**Objective:** to improved diagnosis and treatment of asthenic-vegetative syndrome in those who have undergone COVID-19 on the basis of studying the peculiarities of its course. **Material and methods.** Included in the study were 54 outpatient patients aged 21 to 59 years who underwent symptomatic laboratory-confirmed COVID-19. All patients underwent electrocardiography and laboratory studies. A questionnaire was used on the Wein Vegetative Dysfunction Scale, the Beck Depression Questionnaire, the Spielberg — Hanin Situational and Personality Anxiety Scale, the Brief Mental Status Assessment Scale (MMSE) at the first visit, and again at 1 and 3 months on the background of neuroprotective therapy. **Results.** It was revealed that those who underwent COVID-19 develop asthenic-vegetative syndrome with asthenic and vegetal-dystonic manifestations and pronounced anxiety-depressive disorders in 100% of patients. Against the background of therapy, there was a significant decrease in the number and severity of asthenic manifestations (from 74.1% of patients to 5.6%) and mental disorders (from 20.4% of patients to 3.7%), but the level of anxiety remained quite high (in 40.7% of patients). **Conclusions.** Treatment of patients with post COVID-19 asthenic-vegetative syndrome gives a faster effect in terms of stopping asthenic and cognitive impairment, and a delayed positive dynamics in relation to anxiety-depressive manifestations.

**Key words:** asthenic-vegetative syndrome, COVID-19.

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция — заболевание, способное к пандемическому глобальному распространению. COVID-19 часто сопровождается высокой лихорадкой [1], тяжелой интоксикацией [2] и может приводить к серьезным осложнениям с неблагоприятным прогнозом, особенно у пациентов из групп риска [3]. В ряде исследований у инфицированных вирусом SARS-CoV-2 было отмечено множественное поражение органов и систем, включая легкие, сердце, головной мозг, почки и сосуды [4].

Постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome), обозначаемый также как Long COVID, является последствием коронавирусной инфекции, при котором до 20% людей, перенесших COVID-19, страдают от долгосрочных симптомов, дляющихся до 12 недель,

а в 2–3% случаев и дольше [5]. Постковидный синдром внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в формулировке «Post-Covid-19 condition».

Механизм постковидного синдрома предположительно связан с хроническим тромбоваскулитом, который поражает преимущественно нервную систему (центральную, периферическую, вегетативную), легкие, почки, кожу. SARS-CoV-2 инфицирует эндотелий сосудов, оказывая прямое повреждающее действие и нарушая его антикоагуляционные свойства. В результате возникают условия для образования микротромбов в микроциркуляторном русле [6, 7]. Кроме того, становится выраженным иммунокомплексный ответ, связанный с отложением в сосудистых стенках внутренних органов иммунных депозитов с активацией системы комплемента, вызывающей аутоиммунное воспаление. Свою лепту в постковидный синдром, наряду с тромботической микроангиопатией

---

**Ответственный автор** — Повереннова Ирина Евгеньевна  
Тел.: +7 (902) 3728601  
E-mail: ipover555@mail.ru

и васкулитом, вносят венозная тромбоэмболия, тканевая гипоксия и ишемия органов [7].

Вирус SARS-CoV-2 способен проникать в центральную нервную систему гематогенным или нейронным путями (нейроинвазия) и инфицировать нейроны и глиальные клетки (нейротропизм), вызывая неврологические заболевания (нейровирулентность) [6, 8]. Воздействие на центральную нервную систему сопровождается нарушением обоняния и вкуса, слуха, сна, депрессивными и тревожными расстройствами [8, 9]. У пациентов с COVID-19 были зарегистрированы такие неврологические симптомы, как головная боль, головокружение, миалгия и аносмия, а также случаи энцефалопатии, энцефалита, некротизирующей геморрагической энцефалопатии, инсульта, эпилептических припадков, рабдомиолиза и синдрома Гийена — Барре [10–12]. Коронавирус поражает периферические нервы и проникает в центральную нервную систему ретроградным путем посредством активного аксонального транспорта [12]. Реакция периферической нервной системы проявляется двигательными нарушениями, нейропатией, миопатией [12, 13]. Поражение вегетативной нервной системы характеризуется дизавтономией, которая приводит к лабильности пульса, артериального давления, дыхания, нарушениям пищеварения, потливости, расстройствам терморегуляции и др. [14]. Стойкие неврологические нарушения могут также возникать у пациентов после длительного периода искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии [15]. Неблагоприятными последствиями этого могут быть нарушения равновесия, мышечная слабость, существенное снижение когнитивных функций, нарушение психического здоровья, проблемы с восстановлением трудоспособности [16]. Медленный темп выздоровления объясняет продолжительность постковидного синдрома.

Астенический синдром, как правило, сопровождает инфекционные болезни [17], но далеко не всегда исчезает одновременно с завершением инфекционного процесса. Нередко после исчезновения клинических проявлений заболевания, нормализации температуры и лабораторных показателей у больных появляется множество жалоб неспецифического характера. Особенно это характерно для тяжелого течения инфекции с выраженной интоксикацией, высокой лихорадкой, различными осложнениями, а также для нейроинфекций. Такие пациенты часто оказываются без должного внимания, поскольку по объективным критериям они считаются выздоровевшими, а такой «легкий» синдром, как астения, как бы и не требует коррекции, с одной стороны. При этом врач невольно игнорирует вероятность выраженного и пролонгированного снижения работоспособности и значительного нарушения качества жизни у таких пациентов. С другой стороны, и это не менее важно, астенические проявления нередко служат поводом к необоснованному назначению антибактериальной терапии и других не показанных лекарственных препаратов [17].

Возникновение астении и ее стойкий характер после коронавирусной инфекции обусловлены первично нейротропным воздействием вируса на нервные клетки, а также вторично развивающейся гипоксией, дисфункцией эндотелия с эндотелиопатией и развитием микротромбозов, а также аутоиммунными реакциями с микроглиальной активацией [7]. Клинические проявления астении могут выражаться снижением физической активности, повышенной

утомляемостью в течении дня, потребностью в отдыхе, отсутствием ощущения полноценного восстановления после отдыха. Может отмечаться снижение умственной активности в виде нарушения концентрации внимания, трудности сосредоточения, рассеянности. Эмоциональные симптомы астении протекают в виде снижения переносимости эмоциональных нагрузок, эмоциональной лабильности, повышенной обидчивости, быстрых переходов от раздражительности к истощению [18]. Нередко возникают нарушения сна: трудности засыпания, неглубокий прерывистый сон, дневная сонливость [19]. Характерным для постковидного синдрома является развитие ангедонии — снижения или утраты способности получать удовольствие от жизни. Выявлена взаимосвязь между жалобами на усталость и наличием ангедонии [20]. В отличие от обычной усталости, постковидная астения является патологическим состоянием и не устраняется отдыхом, что ведет к значительному снижению работоспособности, нарушению привычной жизнедеятельности и может создать почву для более тяжелых психических и соматических нарушений.

**Цель** — улучшение диагностики и лечения астеновегетативного синдрома у перенесших COVID-19 на основании изучения особенностей его течения.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 54 амбулаторных пациента в возрасте от 21 года до 59 лет (средний возраст  $37,3 \pm 11,2$  года), среди них 19 женщин и 35 мужчин, перенесших симптомный лабораторно-подтвержденный COVID-19. В исследование не входили лица моложе 21 и старше 59 лет, не включались также пациенты, которые ранее получали курсы реабилитационной терапии после перенесенной коронавирусной инфекции.

Обследование включало изучение жалоб и анамнеза, осмотр невролога, терапевта, при необходимости — кардиолога и других специалистов. Всем пациентам выполняли электрокардиографию и исследование крови (общий анализ, глюкоза крови, С-реактивный белок и др.). Для оценки динамики астенического синдрома проводили анкетирование по шкале вегетативной дисфункции Вейна (15–25 баллов — умеренная вегетативная дисфункция, более 25 баллов — выраженная вегетативная дисфункция), опроснику депрессии Бека (менее 9 баллов — отсутствие симптомов депрессии, 10–18 баллов — легкая депрессия, 19–29 баллов — умеренная депрессия), шкале ситуативной и личностной тревоги Спилберга — Ханина (до 30 баллов — низкая тревожность, 31–44 балла — умеренная, 45 и более баллов — высокая тревожность), краткой шкале оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination — MMSE): 24–27 баллов — легкая когнитивная дисфункция, 20–23 балла — умеренная когнитивная дисфункция. Исследования производили на первом визите и повторно через 1 и 3 месяца. Всем пациентам рекомендовали курс лечения, включающий левокарнитин, цитиколин, вортиоксетин.

Для сравнения переменных зависимых и независимых выборок использовался однофакторный дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса и статистический критерий Манна — Уитни. Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS Statistica 22.0.

**Результаты.** Среди исследованных больных COVID-ассоциированная подтвержденная по результатам компьютерной томографии пневмония с поражением 5–25% легочной ткани отмечена в 29 (53,7%)

наблюдениях. У остальных пациентов наблюдалась лабораторно подтвержденная коронавирусная инфекция без пневмонии, или компьютерная томография легких не производилась. Стационарно по поводу коронавирусной инфекции лечились 13 (24,1%) пациентов, остальные получали лечение амбулаторно. Поскольку все больные обратились на прием к неврологу в сроки от 3–4 недель до 3 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, они не расценивались нами как пациенты с post-COVID-19-синдромом (U 09.9 по МКБ-10), а классифицировались как астеновегетативный синдром (G 90.8 по МКБ-10) этиологии post-COVID-19.

На первом визите к неврологу все пациенты предъявляли жалобы на головную боль постоянного или приступообразного характера, общую слабость, повышенную утомляемость, снижение умственной и физической работоспособности, нарушение памяти, трудности концентрации внимания, раздражительность, тревогу, апатию, снижение или искашение обоняния и вкуса, а также на потливость, преходящие сердцебиения, колебания артериального давления, снижение аппетита, запоры или наклонность к учащению стула, нарушения сна, преходящий субфебрилитет или «понижение» температуры тела (менее 36,0°C). Жалобы на панические атаки предъявляли 11 (20,4%) больных.

При неврологическом осмотре отмечалась рассеянная неврологическая симптоматика в виде снижения обоняния с двух сторон (14 наблюдений — 25,9%), снижения вкусовой чувствительности (10 пациентов — 18,5%), равномерного оживления или торpidности сухожильных рефлексов, легкого вестибулоатактического синдрома и вегетативной дистонии у всех исследованных больных: «игра» зрачков, дыхательная аритмия пульса, лабильность артериального давления, изменение дермографизма (стойкий красный или белый дермографизм), гипергидроз ладоней и стоп и др.

Исследование по шкале вегетативной дисфункции А.М. Вейна выявило выраженную вегетативную дисфункцию у 40 человек (74,1%) и умеренную — у 14 пациентов (25,9%). Оценка по шкале депрессии Бека выявила легкую депрессию у 22 (40,7%) и умеренную у 32 (59,3%) больных. Уровень личностной тревожности по тесту Спилберга — Ханина был расценен как умеренный у 26 (48,1%) пациентов и как высокий — у 28 (51,9%) больных; уровень ситуативной тревожности был высоким у 25 человек (46,3%), умеренным — у 29 (53,7%). По результатам опросника MMSE 43 (79,6%) пациента находились в зоне легких когнитивных расстройств и 11 (20,4%) имели умеренные когнитивные нарушения.

На втором визите (через 1 месяц) отмечено значительное уменьшение активно предъявляемых пациентами жалоб: у 28 из них (51,9%) полностью прошла головная боль, у 18 человек (33,3%) уменьшение частоты и интенсивности головной боли отмечено более чем на 50%. Все пациенты указали на уменьшение раздражительности, апатии, тревоги, а также на улучшение памяти и концентрации внимания. Панических атак на протяжении месяца не наблюдали 5 из 11 пациентов. Температурные показатели нормализовались у всех больных. При неврологическом осмотре снижение обоняния сохранялось у 8 пациентов (14,8%), снижение вкусовой чувствительности — у 7 (13,0%), рассеянная микросимптоматика выявлялась у 30 (55,6%) человек, гипергидроз ладоней и стоп отмечен в 17 наблюдениях (31,5%),

симптомы вегетативной лабильности сохранялись у 24 пациентов (44,4%).

Исследование по шкале Вейна показало отсутствие дисфункции вегетативной нервной системы у 8 человек (14,8%), выраженную дисфункцию в 5 (9,3%) наблюдениях и у остальных — умеренную дисфункцию (41 пациент — 75,9%). Исследование с помощью шкалы депрессии Бека выявило легкую депрессию у 42 (77,8%) и умеренную у 12 (22,2%) больных. По тесту Спилберга — Ханина умеренная степень ситуативной тревожности определена в 36 (66,7%) наблюдениях и высокая — в 18 (33,3%); высокий уровень личностной тревожности у 26 пациентов (48,1%), умеренный — у 26 (48,1%) и низкий — у 2 (3,7%). По результатам опросника MMSE отсутствие когнитивной дисфункции отмечено в 25 случаях (46,3%), в зоне легких когнитивных расстройств находились 25 (46,3%) больных и 4 (7,4%) имели умеренные когнитивные нарушения.

На третьем визите (через 3 месяца) какие-либо жалобы предъявляли только 6 (11,1%) больных. Это были жалобы на незначительное снижение фона настроения, эмоциональную неустойчивость, колебания артериального давления, плохой сон. Следует отметить, что 5 из 6 этих пациентов относились к старшей возрастной группе (50–59 лет). Панические атаки прекратились у 9 из 11 больных. В общем все пациенты отмечали уменьшение раздражительности, апатии, тревоги; улучшение памяти и концентрации внимания, значительное улучшение обоняния и вкуса. При неврологическом осмотре нерезко выраженные проявления вегетативной дисфункции обнаружены только у 10 (18,5%) больных.

Опросник Вейна выявил вегетативную дисфункцию выраженной степени только у 3 больных (5,6%), у 16 (29,6%) отмечались умеренные проявления вегетативной дисфункции, у 64,8% исследованных проявления вегетативной дисфункции не установлено. По шкале Бека отсутствие депрессии зарегистрировано в 28 (51,9%) наблюдениях, легкая депрессия — в 22 (40,7%) и умеренная — в 4 (7,4%). Шкала тревоги Спилберга — Ханина показала высокий уровень ситуативной тревожности у 10 пациентов (18,5%), умеренный — у 21 человека (38,9%), у остальных — низкий уровень тревоги (42,6%); высокий уровень личностной тревожности у 12 пациентов (22,2%), умеренный — у 14 (25,9%) и низкий уровень личностной тревоги у 28 (51,9%). По результатам MMSE-теста когнитивные нарушения не выявлялись у 45 (83,3%) исследованных, легкие нарушения отмечены у 13% и умеренные — у 3,7% пациентов.

У всех обследованных больных на фоне лечения отмечено значительное снижение выраженностии астенических проявлений и ментальных нарушений, однако сохранялся достаточно высокий уровень тревожности. В табл. 1 представлена динамика результатов исследования по шкале Вейна, где видно увеличение на фоне терапии числа пациентов с менее выраженными проявлениями вегетативной дисфункции. Возрастало также количество больных с нормальными показателями по шкале MMSE, как это видно из данных табл. 2.

В табл. 3 представлены данные исследования по шкале депрессии Бека, а в табл. 4 — по шкале личностной и ситуативной тревожности Спилберга — Ханина, где также можно отметить положительную динамику, но менее выраженную от визита к визиту.

Исходя из этих данных в случаях, где по прошествии трех месяцев терапии сохраняются вы-

Таблица 1

Результаты исследования по шкале Вейна,  $n=54$ 

Визит пациента	Вегетативная дисфункция, % случаев		
	выраженная	умеренная	отсутствие дисфункции
Первичный	74,1*	25,9	0,0*
Повторный через 1 месяц	9,3	75,9	14,8
Повторный через 3 месяца	5,6*	29,6	64,8*

Примечание: \* —  $p<0,05$  (Kruskal — Wallis test).

Таблица 2

Результаты исследования по шкале MMSE,  $n=54$ 

Визит пациента	Когнитивные нарушения, % случаев		
	умеренные	легкие	отсутствие нарушений
Первичный	20,4*	79,6*	0,0*
Повторный через 1 месяц	7,4	46,3	46,3
Повторный через 3 месяца	3,7*	13,0*	83,3*

Примечание: \* —  $p<0,05$  (Kruskal — Wallis test).

Таблица 3

Результаты исследования по шкале Бека,  $n=54$ 

Визит пациента	Депрессивные проявления, % случаев		
	умеренные	легкие	отсутствие проявлений
Первичный	59,3*	40,7	0,0*
Повторный через 1 месяц	22,2	77,8	0,0
Повторный через 3 месяца	7,4*	40,7	51,9*

Примечание: \* —  $p<0,05$  (Kruskal — Wallis test).

Таблица 4

Результаты исследования по шкале Спилберга — Ханина,  $n=54$ 

Визит пациента	Уровень личностной/ситуативной тревожности, % случаев		
	высокий	умеренный	низкий
Первичный	51,9/46,3*	48,1/53,7	0,0/0,0*
Повторный через 1 месяц	48,1/33,3	48,1/66,7	3,8/0,0
Повторный через 3 месяца	5,6/18,5*	29,6/38,9	64,8/42,6*

Примечание: \* —  $p<0,05$  (Kruskal — Wallis test).

раженные проявления вегетососудистой дистонии, требуется дальнейшее наблюдение и лечение у невролога, а при стойкости тревожно-депрессивных расстройств целесообразно дальнейшее наблюдение и лечение у психиатра. Следует отметить, что хотя проявления астеновегетативного синдрома и не носят «критического» характера и не являются критерием нетрудоспособности, но они существенно снижают качество жизни пациента.

**Обсуждение.** Проведенное исследование показывает, что среди пациентов, обращающихся с неврологическими жалобами после перенесенной коронавирусной инфекции, весьма высока частота астеновегетативного синдрома, проявляющегося в виде тревожных и депрессивных расстройств и вегетососудистой дистонии, часто с паническими атаками. Это требует соответствующей подготовки врачей для осуществления своевременной диагностики, при необходимости с использованием специальных

опросников и шкал, и назначения адекватной терапии. Данные отечественных и зарубежных исследований также свидетельствуют о частом развитии у пациентов после заболевания COVID-19 астенических и когнитивных нарушений [18, 20], а также нарушений сна, тревожных расстройств и депрессии [19, 20].

Астения оказывает существенное негативное влияние на трудоспособность, физическую и умственную выносливость, стрессоустойчивость [18–20]. Коронавирусная инфекция сама по себе является причиной указанных нарушений через альтерацию следующих структур мозга: «гиппокамп — гипоталамус — лимбико-ретикулярная система», что приводит к дисфункции нейромедиаторного обмена (GABA-, холин-, серотонин-, мелатонин- и адренергического) [2, 6, 13]. Исследование выявило стойкость указанных нарушений, которые в ряде случаев реgressируют не полностью в течение 3–4 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, даже

на фоне проводимого лечения. Это показывает необходимость своевременного диагностирования и проведения адекватной терапии астеновегетативного синдрома у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции с использованием нейропротекторов и антидепрессантов.

#### Выходы:

1. Астеновегетативный синдром является частым неврологическим осложнением перенесенной коронавирусной инфекции.

2. У пациентов, обращающихся на амбулаторный прием к неврологу после перенесенной коронавирусной инфекции, отмечается значительно повышенный уровень депрессивных и тревожных расстройств.

3. Лечение пациентов с post-COVID-19 астеновегетативным синдромом дает более быстрый эффект в отношении астенических и когнитивных нарушений и более медленную положительную динамику в отношении тревожных и депрессивных расстройств.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Tharakan S, Nomoto K, Miyashita S, Ishikawa K. Body temperature correlates with mortality in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24 (1): 298. DOI: 10.1186/s13054-020-03045-8.
2. Kiselevskiy M, Shubina I, Chikileva I, et al. Immune pathogenesis of COVID-19 Intoxication: storm or silence? *Pharmaceuticals (Basel)* 2020; 13 (8): 166. DOI: 10.3390/ph13080166.
3. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1014–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30633-4.
4. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol* 2020; 45 (8): 100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.
5. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27 (4): 626–31. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
6. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020. PMID: 33555768.
7. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP, et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19. *Brief Report Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40 (10): 2404–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314860.
8. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci* 2020; (419): 117179. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117179.
9. Usov KI, Yushkov GG. Neuropsychological aspects of post-covid syndrome. *Scientific Papers Collection of the Angarsk State Technical University* 2021; 1 (18): 231–5. Russian (Усов К.Н., Юшков Г.Г. Нейропсихологические аспекты постковидного синдрома. Сб. науч. тр. Ангарского гос. тех. ун-та 2021; 1 (18): 231–5).
10. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27 (4): 626–31. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
11. Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The Nervous System Damage in COVID-19. *J Clin Practice* 2020; 11 (2): 60–80. DOI: 10.17816/clinpract34851. Russian (Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика 2020; 11 (2): 60–80).
12. Camdessanché JP, Morel J, Pozzetto B, et al. COVID-19 may induce Guillain — Barre syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176 (6): 516–8. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.003.
13. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70 (9): 311–22. DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
14. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021; 21 (1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.
15. Jaffri A, Jaffri UA. Post-intensive care syndrome and COVID-19: crisis after a crisis? *Heart Lung* 2020; 49 (6): 883–4. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.06.006.
16. Reyes M, Dobbins JG, Nisenbaum R, et al. Chronic fatigue syndrome progression and self-defined recovery: evidence from the CDC surveillance system. *J Chronic Fatigue Syndr* 1999; (5): 7–17. DOI: 10.1300/J092v05n01\_03.
17. Maquet D, Demoulin C, Crielaard JM. Chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49 (6): 337–47, 418–27. DOI: 10.1016/j.anrmp.2006.03.011.
18. Zolotovskaya IA, Shatskaia PR, Davydkin IL, Shavlovskaya OA. Post-COVID-19 asthenic syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021; 121 (4): 25–30. DOI: 10.17116/jnevro202112104125. Russian (Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021; 121 (4): 25–30).
19. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann NY Acad Sci* 2021; 1486 (1): 90–111. DOI: 10.1111/nyas.14506.
20. El Sayed S, Shokry D, Gomaa SM. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol Rep* 2021; 41 (1): 50–5. DOI: 10.1002/npr.2.12154.

УДК 615.825:616.831-009.11

Обзор

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ (ОБЗОР)

**И. Е. Повереннова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **А. В. Захаров** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, заведующий лабораторией нейроинтерфейсов и нейротехнологий НИИ нейронаук, кандидат медицинских наук; **Е. В. Хивинцева** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **А. С. Петрова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, студентка.

## MODERN POSSIBILITIES OF REHABILITATION IN INFANTILE CEREBRAL PALSY (REVIEW)

**I. E. Poverennova** — Samara State Medical University, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, DSc; **A. V. Zakharov** — Samara State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Head of the Laboratory of Neural Interfaces and Neurotechnologies of the Research Institute of Neurosciences, PhD; **E. V. Khivintseva** — Samara State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, PhD; **A. S. Petrova** — Samara State Medical University, Student.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Повереннова И.Е., Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Петрова А.С. Современные возможности реабилитации при детском церебральном параличе (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 132–137.**

Детский церебральный паралич является одной из наиболее частых причин стойкой инвалидизации в детском возрасте. Основным способом лечения двигательных нарушений при данной патологии является физическая реабилитация. Целью настоящего обзора является сравнительный анализ эффективности использования методов кинезиотерапии при различных формах детского церебрального паралича. Проведен анализ научных статей в общедоступных базах: MEDLINE® (Ovid), AMED, Embase, CINAHL и APA PsycINFO®, опубликованных в период 1985–2021 гг. В качестве ключевых слов и фраз при поиске использованы: «кинезиотерапия», «детский церебральный паралич». Всего проанализировано 102 статьи. В обзор включены 17 научных работ согласно используемым методам кинезиотерапии и методов оценки их клинической эффективности. Результаты системного анализа демонстрируют положительные эффекты кинезиотерапии в реабилитации и абилитации детей с различными формами детского церебрального паралича. В качестве факторов, повышающих эффективность кинезиотерапии, следует отметить групповые формы занятий в игровой форме.

**Ключевые слова:** кинезиотерапия, детский церебральный паралич, двигательные нарушения.

**Poverennova IE, Zakharov AV, Khivintseva EV, Petrova AS. Modern possibilities of rehabilitation in infantile cerebral palsy (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 132–137.**

Infantile cerebral palsy is one of the most common causes of persistent disability in childhood. The main method of treatment of motor disorders in this pathology is physical rehabilitation. Objective: a comparative analysis of the effectiveness of the use of kinesiotherapy methods for various forms of infantile cerebral palsy. The analysis of scientific articles in public databases was carried out: MEDLINE® (Ovid), AMED, Embase, CINAHL and APA PsycINFO®, published in the period 1985–2021. The following keywords and phrases were used in the search: "kinesiotherapy", "infantile cerebral palsy". A total of 102 articles were analyzed. The review includes 17 scientific papers according to the methods of kinesiotherapy used and methods for evaluating their clinical effectiveness. The results of the system analysis demonstrate the positive effects of kinesiotherapy in the rehabilitation and habilitation of children with various forms of infantile cerebral palsy. As factors that increase the effectiveness of kinesiotherapy, group forms of training in the form of a game should be noted.

**Key words:** kinesiotherapy, infantile cerebral palsy, motor disorders.

Детский церебральный паралич (ДЦП) является наиболее частой причиной стойкой инвалидизации в детском возрасте. Распространенность ДЦП, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире составляет 1–2 случая на 1000 новорожденных [1]. Клинические признаки ДЦП разнообразны, но наиболее значимыми среди них — двигательные расстройства с проявлениями в виде снижения мышечной силы, спастичности, дискинезии, нарушения координации [2, 3]. Кроме того, ДЦП может сопровождаться рядом сопутствующих состояний, таких как болевой синдром (75%), умственная отсталость (50%), нарушение ходьбы (33%), вывих бедра (33%), нарушение речи (25%), эпилептические припадки (25%), недержание мочи (25%), поведенческие расстройства или нарушения сна и парасомнии (20–25%), потеря слуха, слепота, сколиоз [4]. При этом все указанные клинические проявления дополнительно оказывают влияние на степень инвалидизации и возможность реализации терапевтических и реабилитационных стратегий.

Современные терапевтические подходы включают в себя сочетание медикаментозной терапии и применение методов физической реабилитации. В качестве основного метода терапии двигательных нарушений выступает физическая реабилитация. При этом медикаментозная терапия носит вспомогательный характер и направлена на снижение ограничений для использования всего спектра методов физической реабилитации за счет терапии болевых синдромов, повышенного мышечного тонуса и дискинезий. Основным методом физической реабилитации является кинезиотерапия. Физическая активность во время занятий кинезиотерапией способствует достижению основных задач реабилитации и абилитации у детей с ДЦП, так как оказывает влияние не только на двигательные нарушения, но и позволяет значительно улучшить социальную адаптацию,

имеющую большое значение в гармоничном развитии ребенка.

Полноценная физическая активность включает в себя весь спектр движений, осуществляемых посредством активности поперечнополосатой мускулатуры, включая возможность совершать физические упражнения при занятиях спортом, осуществлять реализацию бытовых навыков [5]. Комплекс клинических проявлений ДЦП требует дифференцированного терапевтического воздействия, учитывая форму заболевания и наличие определенных синдромов и их выраженность. Исследования демонстрируют то, что физические нагрузки оказывают хороший лечебный эффект, снижая выраженность основных симптомов, при этом следует уделять внимание адаптации окружающих условий социально-бытовой и образовательной среды для закрепления формируемых навыков детей и подростков [6].

В последние годы расширяются возможности использования различных видов кинезиотерапии в качестве эффективных методов реабилитации и абилитации детей с ДЦП. Наиболее частые из них — упражнения с использованием специализированных тренажеров, иппо-, гидротерапия, комплексы физических упражнений в игровой форме, в том числе с применением виртуальной реальности и биологической обратной связи. Оценку эффективности применения кинезиотерапии может дать анализ результатов, опубликованных в исследованиях, рассмотренных в данном обзоре.

Целью настоящего обзора является сравнительный анализ эффективности использования методов кинезиотерапии при различных формах детского церебрального паралича.

Проведен анализ научных статей в общедоступных научных базах: MEDLINE® (Ovid), AMED, Embase, CINAHL и APA PsycINFO®, опубликованных в период 1985–2021 гг. Всего проанализированы 102 статьи. В обзор включены 17 работ, наиболее соответствующих критериям отбора. Отбор научных данных для обзора производился на основании используемых методов кинезиотерапии и методов

Ответственный автор — Захаров Александр Владимирович  
Тел.: +7 (917) 1620301  
E-mail: zakharov1977@mail.ru

оценки их клинической эффективности. В качестве ключевых слов и фраз при поиске использованы: «кинезиотерапия», «детский церебральный паралич». Основными способами оценки результатов, представленных в статьях, являлись критерии оценки динамики двигательных нарушений при изучении клинических эффектов различных методов кинезиотерапии. Следует отметить, что часть исследователей проводила инструментальную оценку кинематики движения. В научных исследованиях последних лет чаще используется МКФ — Международная классификация функционирования, инвалидно-

сти и здоровья: версия для детей и молодежи (англ. International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF Children & Youth Version 2017) в качестве одного из стандартов оценки двигательной функции.

В целом различные виды кинезиотерапии дают положительный эффект в реабилитации детей с ДЦП, способствуя улучшению функций опорно-двигательного аппарата, координации движений и равновесия. Сравнительная характеристика основных исследований, касающихся методов кинезиотерапии при ДЦП, представлена в табл. 1.

Таблица 1

## Дизайн клинических исследований с использованием методов кинезиотерапии

Исследование/номер исследования Clinical trial.gov	Количество участников (муж./жен.)/возраст (лет ( $M \pm SD$ или min-max))	Форма ДЦП (код МКБ-10)/исследуемые группы (исследуемая/контрольная)	Метод воздействия/длительность
Fosdahl M. A., Jahnsen R., Kvalheim K., Holm I., 2019 [7]/CT02917330	37 (21/16)/10,2±2,3	Спастическая диплегия (G80.1)/(17/20)	Комбинированная программа упражнений, включающая растяжку на мышцы нижних конечностей и плиометрические упражнения/3 занятия в неделю в течение 16 недель
McCoy S. W., Palisano R., Avery L., 2018 [8]/NCT02391948	656 (369/287)/6,0±2,8	Вес формы ДЦП/контрольная группа не предусматривалась, принимали участие родители	Традиционные сеансы лечебной физкультуры, сеансы трудотерапии, логопедические занятия/12 месяцев
Тучков В. Е., Киселев Д. А., 2018 [9]	64/1–3	Гемипаретическая (гемиплегическая) (G80.2)/(32/32)	Войта-терапия, кинезиотейпирование
Хомякова О. В., Короткий П. Ю., 2020 [10]	10 (10/0)/10–12	Гемипаретическая (гемиплегическая) (G80.2)/контрольная группа не предусматривалась	Занятия по методике Бобат-терапии, с включением мягких мануальных техник/21 день по 45–60 минут дополнительно к курсу реабилитационной программы
<b>Интерактивные компьютерные игры</b>			
Urgen M., Akbayrak T., Gunel M. et al., 2016 [11]	30 (14/16)/11,3±2,2	Гемиплегическая (G80.2)/(15/15)	Wii Fit (Nintendo)/2 раза в неделю по 45 минут, всего 18 занятий
Pin T. W., Butler P. B., 2019 [12]/NCT02975804	18 (18/0)/6–14	Гемиплегическая (G80.2)/(9/9)	Интерактивная компьютерная игра в дополнении к традиционной реабилитации/4 раза в неделю по 20 минут, 6 недель
<b>Высокотехнологичная аппаратная терапия</b>			
Дейнеко В. В., 2017 [13]	126/7,0±1,3	Спастическая диплегия (G80.1)/(86/40)	Традиционная реабилитация в сочетании с роботизированной реабилитацией в течение 28 дней, по индивидуальному графику занятий
<b>Иппотерапия</b>			
Lucena-Antón D., Rosety-Rodríguez I., Moral-Munoz J. A., 2018 [14]/NCT03212846	44 (28/16)/8,1±0,3	Спастическая диплегия (G80.1)/(22/22)	Применение иппотерапии в дополнение к традиционной реабилитации/1 раз в неделю длительностью 45 минут, 12 недель
Deutz U., Heussen N., Weigt-Usinger K. et al., 2018 [15]	73 (44/26)/9,1±3,3	Спастическая диплегия (G80.1)/(35/38), перекрестный протокол исследования	Иппотерапия на закрытых площадках для верховой езды/1 раз в неделю, длительность 16–20 недель
Hsieh Y. L., Yang C. C., Sun S. H. et al., 2016 [16]	14 (7/7)/3–8	Спастическая тетраплегия (G80.0), спастическая диплегия (G80.1), дискинетическая форма (G80.3)/контрольная группа не предусматривалась	Иппотерапия в дополнение к традиционной реабилитации/30 минут один раз в неделю, общей длительностью 12 недель
<b>Танцевальная терапия</b>			
Teixeira-Machado L., Azevedo-Santos I., DeSantana J. M., 2017 [17]	26/15–29	Гемиплегическая (G80.2)/(13/13)	Занятия танцами дополнительно к традиционной терапии/1 час, 2 раза в неделю в течение 12 недель

П р и м е ч а н и е : шкала глобальных моторных функций (здесь и далее англ. — The Gross Motor Function Classification System, GMFCS); тест больших моторных функций (The Gross Motor Function Measure, GMFM); индекс отклонения походки (Gait Deviation Index, GDI); трехмерный анализ походки (3D Gait Analysis, 3DGA); тест шестиминутной ходьбы (six-minute walk test, 6MWT); шкала ранней клинической оценки баланса (Early Clinical Assessment of Balance, ECAB); опросник участия ребенка в повседневной жизни (Child Engagement in Daily Life, CEDL); тест оценки больших моторных функций (Gross Motor Performance Measure, GMPM); тест «встань и иди» (Test Up and Go), детская шкала равновесия (Pediatric Balance Scale, PBS); педиатрическая шкала ограниченных функций (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, PEDI); тест двухминутной ходьбы (2-Minute Walk Test); модифицированная шкала Эшвортса (Modified Ashworth Scale, MAS); опросник здоровья ребенка (Child Health Questionnaire, CHQ 28); опросник качества жизни детей и подростков (KIDSCREEN-27 parental versions).

В табл. 2 представлены методы оценки эффективности кинезиотерапии и результаты оцениваемых исследований.

Группы сравнения получали терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, утвержденными для этих пациентов в той или иной стране. Тем не менее данное обстоятельство вносило определенный фактор «разнообразия» в реабилитационные процедуры, которые получали дети группы сравнения.

Двигательная активность, состоящая из комплексов упражнений, лечебной гимнастики и растяжки, является основой метода кинезиотерапии, применяемой в качестве реабилитации моторных расстройств у детей с ДЦП. Результаты 16-недельной комбинированной программы физических упражне-

ний, направленной на активное разгибание колена и, соответственно, улучшение функции походки у пациентов с нижним спастическим парапарезом, среди 37 детей не показали значимого различия между группой вмешательства и группой сравнения, но выявили значительное увеличение проходимого расстояния, измеренного с помощью теста шестиминутной ходьбы в обеих группах [7].

Наиболее объемное проспективное лонгитюдное исследование с участием 656 детей с ДЦП с использованием традиционных сеансов лечебной физкультуры, трудотерапии и с логопедическими занятиями продемонстрировало то, что не существует простой причинно-следственной связи между объемом терапии и результатами вмешательства: положительная динамика наблюдалась в случае выполнения опре-

Таблица 2

## Методы оценки эффективности различных видов кинезиотерапии и их результаты

Исследование	Методы оценки эффективности	Результаты	Дополнительные результаты
Fosdahl M. A., Jahnsen R., Kvalheim K., Holm I., 2019 [7]/CT02917330	3DGA, GDI, 6MWT	Курс занятий не продемонстрировал достоверных различий в группах сравнения ни по одному из оцениваемых параметров походки	6MWT показал значительные улучшения в обеих группах через 16 недель занятий
McCoy S. W., Palisano R., Avery L., 2018 [8]/NCT02391948	GMFCS, 6MWT, ECAB, CEDL	Не обнаружено достоверного снижения балла по шкале GMFCS	Оценка эффективности терапии на основе тестов оценки функции (например, ECAB и 6MWT) не показательна для оценки общей активности
Тучков В. Е., Киселев Д. А., 2018 [9]	Стабилометрия	Уменьшение латерализации общего центра давления (ОЦД)	—
Хомякова О. В., Короткий П. Ю., 2020 [10]	Гониометрия	Увеличение величины углов сгибания и разгибания в крупных суставах верхней и нижней конечности	Положительные эффекты при оценке мелкой моторики, кистевой динамометрии
<b>Интерактивные компьютерные игры</b>			
Urgen M., Akbayrak T. et al., 2016 [11]	GMFCS, GMPM, TUG, PBS, PEDI	Улучшение по GMFM, в том числе по разделу D, а также PBS	Занятие в игровой форме с использованием компьютерных игр повышают мотивацию
Pin T. W., Butler P. B., 2019 [12]/NCT02975804	GMPM, 2-Minute Walk Test	Обнаруженные улучшения по основным тестам в обеих группах, при этом не продемонстрировали достоверных межгрупповых различий	Занятие в игровой форме с использованием компьютерных игр повышают мотивацию. Отмечен высокий профиль безопасности
<b>Высокотехнологичная аппаратная терапия</b>			
Дейнеко В. В., 2017 [13]	PBS, MAS, GMFCS	Улучшение по всем основным шкалам исследования	Прогноз эффективности зависит от выраженности мышечного тонуса и тяжести по шкале GMFCS
<b>Иппотерапия</b>			
Lucena-Antón D., Rosety-Rodríguez I., Moral-Munoz J. A., 2018 [14]/NCT03212846	GMFCS, MAS	Уменьшение спастичности по MAS	Значимое снижение мышечного тонуса в приводящих мышцах
Deutz U., Heussen N., Weigt-Usinger K. et al., 2018 [15]	GMFM, CHQ-28, KIDSCREEN-27	Улучшение показателей GMFM	Качество жизни, по мнению родителей и детей, не изменилось
Hsieh Y. L., Yang C. C., Sun S. H. et al., 2016 [16]	GMFCS	Улучшение в группе детей GMFCS I и II	Значительные улучшения по МКФ в нейромышечно-скелетных и связанных с движением функциях
<b>Танцевальная терапия</b>			
Teixeira-Machado L., Azevedo-Santos I., DeSantana J. M., 2017 [17]	GMFCS	Оценка по GMFCS не обнаружила достоверного улучшения	Значительные улучшения по МКФ в нейромышечно-скелетных и связанных с движением функциях

деленных заданий, в которых большее внимание уделялось выполнению конкретных задач (акцент на структурированных играх/рекреациях), в значительной степени ориентированных на семью. Ограничением данного исследования явилось высокое количество детей с уровнем I и II по шкале глобальных моторных функций, что соответствовало двигательным ограничениям при ходьбе на длинные дистанции, а также в поддержании равновесия в виде ручных средств передвижения [8].

Наиболее распространенные общепринятые методики Войта- и Бобат-терапии показывают значимое влияние кинезиотерапии. Например, в одной из двух групп (каждая по 32 человека) с гемипаретической (гемиплегической) формой ДЦП применялись методы Войта-терапии, основанной на рефлекторной локомоции, и кинезиотейпирования. Полученные на основании стабилометрического контроля данные в целом показывают положительную динамику после подобной реабилитации [9]. В российском исследовании после курса реабилитации с применением Бобат-терапии (нейроразвивающая практика, направленная на коррекцию двигательных стереотипов, «недостаточных движений») отмечалось повышение амплитуды движений в суставах при гемипаретической (гемиплегической) форме ДЦП, с большим объемом при сгибаниях в крупных суставах, что также свидетельствует об эффективности применяемого метода [10].

Хорошие результаты демонстрируют исследования, в которых, помимо обычных физических упражнений, применяется игровая форма реабилитации, в основном с включением в занятия компьютерных игр. Так, девятинедельный период ежедневных занятий на тренажере Nintendo® Wii Fit улучшил общую моторику у детей со спастической гемиплегией по разделам шкал, оценивающих стояние, ходьбу, бег и подпрыгивание [11]. Улучшение равновесия в положении сидя и улучшение функциональных навыков крупной моторики также наблюдалось в исследовании с применением TYMO® (Tugotmotion GmbH, Грац, Австрия) — коммерческой портативной силовой пластины для оценки и лечения постурального контроля, в которой встроенное программное обеспечение интерактивным путем преобразует получаемую от пациента информацию в компьютерные игры [12]. Однако предварительные результаты показали, что эта тренировочная программа не дала достоверного положительного результата у детей с церебральным параличом средней степени тяжести по сравнению с обычной физиотерапией. Сами авторы считают, что причина этого — малое количество участников исследования.

При применении устройств реабилитации с биологической обратной связью «Локомат», «Армео», транслингвальной электростимуляции головного мозга с использованием аппарата Brain-port в течение 28 дней показатель моторной шкалы GMFM в группе исследования стал соответствовать передвижению с использованием ручных приспособлений, в то время как в группе получавших традиционную реабилитацию (физиотерапевтические процедуры, массаж, лечебная физкультура) он продолжал соответствовать передвижению с помощью моторизированных средств. Реабилитационные эффекты по улучшению равновесия и координации (шкала Берг) и по функциям верхних конечностей (шкала Эшвортса) в исследуемой группе также были достоверно лучше по сравнению с группой детей,

получавших традиционную реабилитацию [13]. Особенностью данного исследования явилось использование высокотехнологичных доступных методов реабилитации, при этом основным недостатком было отсутствие оценки эффективности непосредственно каждого метода воздействия. Было сделано заключение, что эффективность использования высокотехнологичных методов реабилитации имеет обратную корреляцию с уровнем повышения мышечного тонуса и показателем моторной шкалы GMFM.

Иппотерапия является наиболее интересным вариантом кинезиотерапии, позволяющим осуществлять многофакторное влияние без использования дорогостоящих и не всегда доступных методов аппаратной кинезиотерапии. Так, после 12-недельной иппотерапии наблюдались значительные различия в баллах MAS между группой лечения и контрольной группой в обеих приводящих мышцах бедра [14], также иппотерапия показала хорошие результаты по тестам GMFM. Общий анализ данных выявил значительное улучшение параметров GMFM, отражающих способности, связанные с ходьбой, бегом и прыжками, значительное увеличение общего балла GMFM-88 для всех уровней GMFCS, а также значительное увеличение баллов GMFM-66 у детей с уровнями шкалы GMFM II, III и IV [15]. Данное исследование продемонстрировало эффективность иппотерапии у детей с выраженным нарушениями двигательной функции. В другом исследовании более выраженный прогресс наблюдался у детей с менее выраженными двигательными нарушениями с баллом по шкале GMFM I, II [16]. Остается открытый вопрос относительно влияния иппотерапии на достижение более высоких показателей двигательной независимости по сравнению с физиотерапией, а именно: связано ли это с качественными изменениями или только с ускорением достижения положительных результатов?

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование, направленное на изучение влияния танца на функциональность и психосоциальную адаптацию пациентов с ДЦП, показало значительное улучшение функции независимости, самообслуживания, передвижения, общения, психосоциальной адаптации и когнитивной функции при занятиях танцами по сравнению с группой, получавшей только традиционную кинезиотерапию [17].

Результаты проведенного сравнения приводят нас к заключению о том, что достаточно трудно определить, какое направление является более эффективным: иппотерапия, традиционные сеансы лечебной физкультуры, сеансы трудотерапии или высокотехнологичная терапия с использованием тренажеров и аппаратов, интерактивных компьютерных игр.

Несмотря на, казалось бы, большие различия в способах реализации данных воздействий, существующие методики кинезиотерапии имеют общие цели и задачи: обеспечить выполнение двигательных упражнений или социально-бытовых действий с максимальной независимостью при их выполнении в соответствии с четким планом по достижению цели, поставленной ребенком (или родителем). Мотивация и внимание являются важными факторами, определяющими эффективность кинезиотерапии. Именно поэтому включение в процесс реабилитации групповых, игровых, соревновательных методик демонстрирует более быстрый и качественный результат по сравнению с традиционными методами кинезиотерапии. Вследствие этого пассивные

двигательные занятия менее эффективны, так как выключают из процесса реабилитации активное участие ребенка в формировании движения и закрепления правильного двигательного стереотипа, делают сам процесс реабилитации утомительным и удлиняют время для достижения поставленной перед реабилитацией цели.

Используемые на данный момент методы оценки двигательной активности, которые выступают в качестве объективизации эффективности кинезиотерапии, крайне разнообразны, и не существует какого-либо однозначного набора шкал, который можно рекомендовать в качестве рутинного метода контроля. Причиной этому является различная чувствительность шкал относительно выраженности клинических синдромов при различных формах ДЦП. Как следствие, инструментальные методы оценки двигательной системы и ее составных частей продемонстрировали большую чувствительность, но при этом не сопровождались положительной динамикой по клиническим шкалам. Использование МКФ выступает в качестве наиболее объективного метода оценки динамики эффективности реабилитационного воздействия, в том числе с применением кинезиотерапии, в соответствии с реабилитационными целями и задачами и, очевидно, будет способствовать стандартизации оценки реабилитационных воздействий, что позволит в конечном итоге выработать дифференцированный подход к оказанию реабилитационной помощи детям с ДЦП на основании имеющихся индивидуальных двигательных нарушений.

**Заключение.** Будущие исследования должны включать более однородную детскую популяцию с большим размером выборки. Исследования должны базироваться на оценке мелкой и крупной моторики и социально-бытовых навыков ребенка. Необходимо определение оптимальных параметров дозирования частоты, интенсивности, продолжительности и объема занятий. Кроме того, необходимо сравнение различных вариантов кинезиотерапии и проведение корреляционного анализа относительно исходных особенностей клинических проявлений двигательных нарушений, чтобы сделать вывод о наиболее эффективных методах воздействия у детей с ДЦП, а также для объективизации выбора метода кинезиотерапии с учетом индивидуальных особенностей каждого ребенка. Следует дополнительно вовлекать в процесс реабилитации детей с ДЦП их родителей и проводить изучение влияния вовлеченности родителей на эффективность реабилитации и скорость достижения поставленных перед ней целей.

**Конфликт интересов.** Не заявляется. Исследование не имело спонсорской поддержки.

### References (Литература)

- Semyonova EV, Klochkova EV. Rehabilitation of children with cerebral palsy: an overview of modern approaches to help rehabilitation centers. Moscow: Lepta Book, 2018; 584 p. Russian (Семёнова Е. В., Клочкова Е. В. Реабилитация детей с ДЦП: обзор современных подходов в помощь реабилитационным центрам. М.: Лепта Книга, 2018; 584 с.).
- Centers for Disease Control and Prevention. Cerebral palsy. URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/cp/facts.html> (22 May 2019).
- O'Shea TM. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51 (4): 816–28.
- Novak I, Hines M, Goldsmith S, et al. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics* 2012; 130 (5): 1285–1312.
- Caspersen CJ, Powll KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; (100): 126–31.
- Novak I. Evidence-based diagnosis, health care, and rehabilitation for children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2014; 29 (8): 1141–56.
- Fosdahl MA, Jahnson R, Kvalheim K, Holm I. Effect of a combined stretching and strength training program on gait function in children with cerebral palsy, GMFCS Level I & II: A Randomized Controlled Trial. *Medicina* 2019; 55 (6): 250.
- McCoy SW, Palisano R, Avery L, et al. Physical, occupational, and speech therapy for children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019; 62 (1): 140–6.
- Tuchkov VE, Kiselev DA. The results of the applications of complex methods of rehabilitations in children with cerebral palsy. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture* 2018; 10 (4): 134–44. Russian (Тучков В. Е., Киселев Д. А. Результаты стабилометрии при применении Войта-терапии у детей с ДЦП. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture* 2018; 10 (4): 134–44).
- Khomyakova OV, Korotkin PU. Efficacy of Bobath therapy for children of high school age with cerebral palsy. *Scientific Bulletin of the Crimea* 2020; 4 (27): 13–9. Russian (Хомякова О. В., Короткий П. Ю. Эффективность применения методики Бобат-терапии для детей старшего школьного возраста с детским церебральным параличом. *Научный вестник Крыма* 2020; 4 (27): 13–9).
- Ürgen MS, Akbayrak T, Günel MK, et al. Investigation of the effects of the Nintendo® Wii-Fit training on balance and advanced motor performance in children with spastic hemiplegic cerebral palsy: A randomized controlled trial. *Int J Ther Rehabil Res* 2016; (5): 146.
- Pin TW, Butler PB. The effect of interactive computer play on balance and functional abilities in children with moderate cerebral palsy: A pilot randomized study. *Clinical Rehabilitation* 2019; 33 (4): 704–10.
- Deineko VV, Krysyuk OB, Safonov LV, Shurygin SN. Modern opportunities and prognosis of physical rehabilitation of children with cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2020; 120 (6): 88–91. Russian (Дейнеко В. В., Крысюк О. Б., Сафонов Л. В., Шурыгин С. Н. Современные возможности и прогноз физической реабилитации детей с церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2020; 120 (6): 88–91).
- Lucena-Antón D, Rosety-Rodríguez I, Moral-Munoz JA. Effects of a hippotherapy intervention on muscle spasticity in children with cerebral palsy: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2018; (31): 188–92.
- Deutz U, Heussen N, Weigt-Usinger K, et al. Impact of hippotherapy on gross motor function and quality of life in children with bilateral cerebral palsy: A randomized open-label crossover study. *Neuropediatrics* 2018; 49 (03): 185–92.
- Hsieh YL, Yang CC, Sun SH, et al. Effects of hippotherapy on body functions, activities and participation in children with cerebral palsy based on ICF-CY assessments. *Disability and Rehabilitation* 2016; 39 (17): 1703–13.
- Teixeira-Machado L, Azevedo-Santos I, DeSantana JM. Dance improves functionality and psychosocial adjustment in cerebral palsy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2017; 96 (6): 424–9.

## ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ МИГРЕНИ БЕЗ АУРЫ

**Е. А. Салина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, доцент, кандидат медицинских наук; **Р. Р. Парсамян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, кандидат медицинских наук; **Д. А. Мудрак** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры патологической анатомии; **Ю. И. Цилина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка; **Ю. А. Шитова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка; **О. В. Колоколов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии им. К. Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук.

### THE PROBLEM OF COMORBIDITY IN MIGRAINE WITHOUT AURA

**E.A. Salina** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology n. a. K.N. Tretiakoff, Associate Professor, PhD; **R.R. Parsamyan** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology n. a. K.N. Tretiakoff, PhD; **D.A. Mudrak** — Saratov State Medical University, Instructor of the Department of Pathological Anatomy; **Yu.I. Tsilina** — Saratov State Medical University, Student; **Yu.A. Shitova** — Saratov State Medical University, Student; **O.V. Kolokolov** — Saratov State Medical University, Head of the Department of Neurology n. a. K.N. Tretiakoff, Associate Professor, DSc.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Салина Е.А., Парсамян Р.Р., Мудрак Д.А., Цилина Ю.И., Шитова Ю.А., Колоколов О.В.** Проблема коморбидности при мигрени без ауры. Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 138–142.

**Цель:** анализ частоты встречаемости и структуры коморбидных расстройств у пациентов с редкой эпизодической, частой эпизодической и хронической мигренью без ауры. **Материал и методы.** Проанализированы амбулаторные карты 159 пациентов с мигренью без ауры: 52 с редкой эпизодической мигренью (РЭМ), 54 с частой эпизодической мигренью (ЧЭМ), 53 с хронической мигренью (ХМ). Всем пациентам проведено клинико-психологическое обследование с оценкой состояния височно-нижнечелюстного сустава, лобных, затылочных мышц, мышцы шеи (перикраниальных мышц) и жевательных мышц с акцентом на крыловидные мышцы. Все больные были консультированы клиническим психологом. **Результаты.** При различных формах мигрени выявлены дополнительные симптомы помимо головной боли. В структуре коморбидных состояний чаще других отмечались: дисфункция перикраниальных мышц (РЭМ 59,6%, ЧЭМ 72,2%, ХМ 90,5%), дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (РЭМ 21,1%, ЧЭМ 22,2%, ХМ 54,7%), тревожно-депрессивные расстройства (РЭМ 26,9%, ЧЭМ 35,2%, ХМ 58,5%), инсомния (ЧЭМ 22,2%, ХМ 39,6%). При ХМ отмечался высокий процент лекарственно-индуцированной головной боли (73,6%). **Заключение.** Коморбидные расстройства встречаются с различной частотой в зависимости от формы мигрени. Среди коморбидных состояний преобладают мышечная дисфункция, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, тревожно-депрессивные расстройства, нарушения сна.

**Ключевые слова:** мигрень, головная боль, коморбидность, дисфункция мышц, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава.

**Salina EA, Parsamyan RR, Mudrak DA, Tsilina YuI, Shitova YuA, Kolokolov OV.** The problem of comorbidity in migraine without aura. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 138–142.

**Objective:** to analyze the frequency of occurrence and structure of comorbid disorders in patients with rare episodic, frequent episodic and chronic migraine without aura. **Material and methods.** Outpatient records of 159 patients with migraine without aura were analyzed: 52 with rare episodic migraine (REM), 54 with frequent episodic migraine (FEM), 53 with chronic migraine (CM). All patients underwent a clinical and psychological examination with an assessment of the state of the temporomandibular joint, frontal, occipital muscles, neck muscles (pericranial muscles) and chewing muscles with an emphasis on the pterygoid muscles. All patients were consulted by a clinical psychologist. **Results.** Additional headache symptoms have been identified in various forms of migraine. In the structure of comorbid conditions, the following were noted more often than others: disorder of pericranial muscles (REM 59.6%, FEM 72.2%, CM 90.5%), dysfunction of the temporomandibular joint (REM 21.1%, FEM 22.2%, CM 54.7%), anxiety-depressive disorders (REM 26.9%, FEM 35.2%, CM 58.5%), insomnia (FEM 22.2%, CM 39.6%). With CM, there is a high percentage of medication-overuse headache (73.6%). **Conclusion.** Comorbid disorders occur with varying frequency depending on the form of migraine. Among comorbid disorders, muscle dysfunction, dysfunction of the temporomandibular joint, anxiety and depressive disorders, and sleep disorders predominate.

**Keywords:** migraine, headache, comorbidity, muscle dysfunction, temporomandibular joint dysfunction.

**Введение.** Возможно, один из наиболее частых неврологических заболеваний, для которых характерна коморбидность в молодом возрасте, — это мигрень. Сопутствующие заболевания существенно утяжеляют течение приступа мигрени, ухудшают состояние пациентов в межприступный период и в целом приводят к выраженному снижению качества жизни [1]. Коморбидные с мигренью заболевания могут быть случайными; связанными с причиной мигрени; вызванными мигренью; иметь общие факторы риска (генетические или экологические); усиливая тяжесть течения друг друга. Д. С. Buse и соавт. опросили 15133 пациентов с мигренью и 77453 больных, не страдающих от мигрени, чтобы определить, есть ли у них заболевания из заранее согласованного списка. Оказалось, что бессонница, депрессия, тревога, язва желудка/желудочно-кишечное крово-

течение, заболевания периферических сосудов, аллергические заболевания, стенокардия и эпилепсия чаще встречаются у пациентов с мигренью, нежели у пациентов группы сравнения (отношение шансов — 2,0) [2].

Накоплен серьезный багаж знаний по изучению коморбидности при мигрени. Мигрень является фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта (ишемического и геморрагического), венозной тромбоэмболии, мерцательной аритмии и трепетания предсердий. Пациенты с мигренью более резистентны к инсулину, подвержены высокому риску развития метаболического синдрома. С одной стороны, при наличии ожирения риск мигрени увеличивается на 27%. Частота эпилепсии у больных мигренью достигает 17%, что выше, чем у населения в целом (0,5–1%), с другой стороны, частота мигрени у пациентов с эпилепсией выше, чем у людей, не страдающих от нее. У больных мигренью отмечается более высокая частота психических нарушений. Пациенты с мигренозной головной болью (ГБ), которая беспокоит

---

Ответственный автор — Салина Екатерина Анатольевна  
Тел.: +7 (927) 2238974  
E-mail: skmp2408@yandex.ru

их в течение 14 дней и более, страдают от депрессии и тревожного расстройства. Считают, что бессонница есть предиктор депрессии и тревоги у больных мигреню, поскольку связь между мигреню и бессонницей двунаправленна, а бессонница сосуществует с депрессией и тревогой. Обнаружена связь между мигреню и синдромом беспокойных ног. Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта значительно выше у пациентов с мигреню. В то же время пациенты с жалобами на регургитацию, диарею, запоры и тошноту более часто страдают от мигренозной ГБ. Мигрень возникает в 20–78% случаев рассеянного склероза, часто наблюдается при синдроме Шегрена. Сообщалось о связи между бронхиальной астмой и мигреню, особенно у женщин. Существует двунаправленная связь между мигреню и хронической болью в пояснице при дисменорее, заболеванием височно-нижнечелюстного сустава и фибромиалгией. Сообщается о том, что у 51% пациентов с болезнью Меньера выявляют мигренозную ГБ, а 45% пациентов испытывают симптомы мигрени во время приступа болезни Меньера [3].

Цель — анализ частоты встречаемости и структуры коморбидных расстройств у пациентов с редкой эпизодической, частой эпизодической и хронической мигреню без ауры.

**Материал и методы.** Проведен анализ 159 амбулаторных карт пациентов с диагнозом «Мигрень без ауры», которые обратились к неврологу в Клинику лечения боли в период с марта по декабрь 2021 г. Все пациенты — женского пола. Диагноз мигрени устанавливали в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли 3-й версии, 2018 г. [4]. Всем больным проведено клинико-психологическое обследование, включавшее клиническое интервью, общий и неврологический осмотр с оценкой состояния височно-нижнечелюстного сустава, лобных, затылочных мышц, мышц шеи (перикраниальных мышц), жевательных мышц с акцентом на крыловидные мышцы. Все пациенты были консультированы клиническим психологом с применением тестов Люшера, Сонди,

госпитальной шкалы тревоги и депрессии, клинического опросника невротических состояний. При обследовании у ряда пациентов обнаружены симптомы тревоги и субклинические признаки депрессии. Критериями исключения из исследования являлось наличие у больного конверсионных, поведенческих расстройств. Для определения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава использовали диагностические критерии согласно Международной классификации орофациальной боли, 1-е издание [5]. Наличие напряжения, болезненности перикраниальных и жевательных мышц проводили пальпаторно по предложенной методике [6].

Для статистического анализа использовался программный пакет Microsoft Excel. Распределение признаков в сравниваемых группах не соответствовало нормальному распределению (Гаусса), поэтому для статистической оценки значимости различий между группами выбран непараметрический критерий Манна — Уитни. Для описания групп рассчитаны медиана ( $Me$ ), верхний и нижний квартили ( $q_{25}, q_{75}$ ), минимум и максимум ( $min, max$ ). С целью выявления значимых патологий вычисляли критерий  $\chi^2$  с последующим расчетом силы взаимосвязи при помощи коэффициента Спирмена ( $C'$ ) с определением силы сопряжения по Rea & Parker. Для значимых состояний рассчитывали критерий отношения шансов ( $OR$ ). Учитывая множественные сравнения, учитывали поправку Бонферрони, статистически значимыми считали различия на уровне  $p<0,017$ .

**Результаты.** Среди пациентов с мигреню без ауры РЭМ определена у 52 больных, ЧЭМ — у 54 пациентов, обратившихся в клинику, ХМ — у 53 больных. Возраст, частота ГБ в месяц, длительность ГБ, возраст появления ГБ при разных формах мигрени представлены в табл. 1. Группы пациентов с РЭМ, ЧЭМ и ХМ были сопоставимы по возрасту, длительности ГБ, возрасту дебюта ГБ. Достоверные различия по частоте приступов ГБ в месяц обусловлены различными формами мигрени. У пациентов ГБ сочеталась с сопутствующими расстройствами, структура которых представлена в табл. 2.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с редкой и частой эпизодической, а также с хронической мигрени

Вариант мигрени	Возраст	Длительность ГБ	Возраст начала ГБ	Частота ГБ (дней в месяц)
				$Me$ $q_{25} — q_{75}$
РЭМ ( $n=52$ )	36 29,5–43	18,5 8–26	17 16–20,5	2 1–2
ЧЭМ ( $n=54$ )	37,5 33–44	20 13–26	17,5 15–21	7,5 6–9
ХМ ( $n=53$ )	38 33–44	20 15–26	18 15–20	20 17–24
$Z, p$	$Z_1 = -1,03 p_1 = 0,30$ $Z_2 = -1,28 p_2 = 0,20$ $Z_3 = -0,17 p_3 = 0,87$	$Z_1 = -0,98 p_1 = 0,33$ $Z_2 = -1,24 p_2 = 0,21$ $Z_3 = -0,26 p_3 = 0,79$	$Z_1 = 0,14 p_1 = 0,89$ $Z_2 = -0,28 p_2 = 0,78$ $Z_3 = -0,3 p_3 = 0,76$	$Z_1 = -8,72 p_1 < 0,001$ $Z_2 = -8,83 p_2 < 0,001$ $Z_3 = -8,91 p_3 < 0,001$

П р и м е ч а н и е :  $q_{25}, q_{75}$  — верхний и нижний квартили,  $Z_i, p_i$  — попарное сравнение РЭМ и ЧЭМ;  $Z_j, p_j$  — попарное сравнение РЭМ и ХМ;  $Z_k, p_k$  — попарное сравнение ЧЭМ и ХМ.

Таблица 2

Структура расстройств, выявленных у пациентов с мигреню без ауры

Структура расстройств	РЭМ, n/%	ЧЭМ, n/%	ХМ, n/%	Критерий $\chi^2$ $p$
Дисфункция перикраниальных мышц	31/59,6	39/72,2	48/90,5	$X_{21} = 6,2 p_1 = 0,013$ $X_{22} = 18,05 p_2 < 0,001$ $X_{23} = 44,16 p_3 < 0,001$

Окончание табл. 2

Структура расстройств	РЭМ, n/%	ЧЭМ, n/%	ХМ, n/%	Критерий $\chi^2$ $p$
Дисфункция жевательных мышц	29/55,7	36/66,6	42/79,2	$X_{21}=5,73 p_1=0,017$ $X_{22}=15,57 p_2<0,001$ $X_{23}=31,36 p_3<0,001$
Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава	11/21,1	12/22,2	29/54,7	$X_{21}=0,01 p_1=0,93$ $X_{22}=0,02 p_2=0,90$ $X_{23}=32,85 p_3<0,001$
Бруксизм	4/7,6	10/21,05	15/28,3	$X_{21}=6,73 p_1=0,01$ $X_{22}=0,38 p_2=0,541$ $X_{23}=74,54 p_3<0,001$
Лекарственно-индуцированная головная боль	—	10/18,5	39/73,6	$X_{21}=2,21 p_1=0,138$ $X_{22}=13,75 p_2<0,001$
Тревожно-депрессивные расстройства	14/26,9	19/35,2	31/58,5	$X_{21}=0,035 p_1=0,85$ $X_{22}=2,95 p_2=0,09$ $X_{23}=27,46 p_3<0,001$
Инсомния	5/9,6	12/22,2	21/39,6	$X_{21}=1,96 p_1=0,16$ $X_{22}=1,53 p_2=0,22$ $X_{23}=21,72 p_3<0,001$
Сердечно-сосудистые заболевания	3/5,8	6/11,1	7/13,2	$X_{21}=0,22 p_1=0,64$ $X_{22}=1,47 p_2=0,23$ $X_{23}=0,04 p_3=0,84$
Ожирение	3/5,8	4/7,4	9/16,9	$X_{21}=0,22 p_1=0,64$ $X_{22}=0,003 p_2=0,96$ $X_{23}=8,83 p_3=0,003$
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4/7,7	6/11,1	4/7,5	$X_{21}=0,17 p_1=0,68$ $X_{22}=2,51 p_2=0,11$ $X_{23}=0,15 p_3=0,70$

При мечание: показатели  $X_{21}$ ,  $p_1$  — РЭМ,  $X_{22}$ ,  $p_2$  — ЧЭМ,  $X_{23}$ ,  $p_3$  — ХМ.

При анализе структуры расстройств, помимо ГБ, независимо от частоты мигренозных приступов, лидирующее место заняла дисфункция перикраниальных мышц. Более высокий процент нарушений отмечался у пациентов с ХМ по сравнению с РЭМ (90,5 и 59,6% соответственно). Расчет отношения шансов появления мышечной дисфункции подтвердил, что при хронизации ГБ вероятность была выше: OR РЭМ=2,172±0,315; OR ЧЭМ=4,246±0,336; OR ХМ=15,223±0,494. Определялась средняя сила сопряжения дисфункции перикраниальных мышц для больных с РЭМ, ЧЭМ и относительно сильное сопряжение при ХМ (C' РЭМ=0,213; C' ЧЭМ=0,365; C' ХМ=0,563). Следует отметить, при РЭМ чаще отмечались жалобы на дискомфорт в области мышц шеи, тогда как пациенты с ХМ характеризовали свои ощущения как болезненность, тяжесть в затылке, «свинцовую голову», «напряжение в голове, в области лица».

Дисфункция жевательных мышц определялась преимущественно у больных с ЧЭМ и ХМ в сравнении с РЭМ (66,6, 79,2 и 55,7% соответственно). Вероятность появления расстройства составила 2,101±0,314 при РЭМ, 3,465±0,325 при ЧЭМ и 6,873±0,372 при ХМ. Анализ статистической связи ГБ и болезненности, напряжения мышц жевательной группы показал, что сопряжение средней силы характерно для пациентов с РЭМ и ЧЭМ (C' РЭМ=0,208, C' ЧЭМ=0,344) и относительно сильная связь прослеживается при ХМ (C' ХМ=0,485).

Обращает внимание, что дисфункция височно-нижнечелюстного сустава встречалась преимущественно у больных с ХМ (54,7%). Критерий отношения шансов составил 6,83±0,357 и практически совпадал с вероятностью развития дисфункции жевательных мышц (6,873±0,37). При РЭМ и ЧЭМ не было выявлено

существенной силы сопряжения с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, тогда как при ХМ наблюдалась относительно сильное сопряжение 0,524. Бруксизм преобладал в группе пациентов с ХМ, критерий отношения шансов составил 23,878±0,42, определялась сильная сила сопряжения 0,755.

ЧЭМ и ХМ чаще сопровождались инсомнией в отличие от РЭМ. Значимые показатели были получены только для группы ХМ: относительно сильное сопряжение 0,435 и высокие показатели вероятности развития 5,327±0,38.

Тревожно-депрессивные расстройства отмечались более чем у половины больных в группе с ХМ (58,5%) в отличие от пациентов с РЭМ (26,9%). Относительно сильное сопряжение 0,477 определялась только при ХМ, критерий отношения шансов также был выше в данной группе больных 5,466±0,34.

У пациентов с ХМ в 73,6% отмечалась лекарственно-индуцированная ГБ, что значительно отличается от данных, полученных при ЧЭМ (18,5%). Большинство больных с ХМ нерационально применяли комбинированные анальгетики и триптаны (51,3%), на втором месте был избыточный прием триптанов (28,2%), неконтролируемое употребление комбинированных анальгетиков отмечалось несколько реже (20,5%). В 74,3% случаев при лекарственно-индуцированной ГБ отсутствовала предшествующая профилактическая терапия мигрени. При ХМ определялась средняя сила сопряжения лекарственно-индуцированной ГБ 0,351, критерий отношения шансов составил 4,372±0,421.

При оценке наличия сердечно-сосудистых заболеваний (arterиальной гипертензии, атеросклероз) не было выявлено статистически значимой связи среди пациентов с РЭМ, ЧЭМ, ХМ. Ожирение преобладало у больных с ХМ, установлена средняя сила

сопряжения 0,284, показатель отношения шансов был равен  $4,383 \pm 0,532$ . Расстройства системы пищеварения встречались редко и определялись преимущественно у пациентов с ЧЭМ.

При анализе сочетаний различных состояний, не включая ГБ, было выявлено, что одно дополнительное расстройство было обнаружено у 17 пациентов с РЭМ, два нарушения было выявлено у 31 больного (РЭМ — 21, ЧЭМ — 10), у остальных пациентов встретилось три и более расстройств. Наиболее частыми нарушениями были дисфункция перикраниальных мышц, дисфункция жевательных мышц, тревожно-депрессивные расстройства. Вероятность наличия лекарственно-индуцированной ГБ, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, нарушения сна была выше при ХМ.

**Обсуждение.** Дисфункция перикраниальных мышц встречается при различных формах первичной ГБ, но наиболее распространена среди пациентов с мигренью и ГБ напряжения [7]. По результатам нашего исследования, лидирующую позицию среди других сопутствующих расстройств занимала дисфункция перикраниальных и жевательных мышц. Сегодня остается дискуссионным вопрос о роли мышечного напряжения в развитии мигренозных атак: способствует ли наличие миофасциального синдрома увеличению бремени мигрени в виде нарастания частоты и интенсивности приступов? Нами было замечено, что при ХМ наблюдается высокая частота мышечной дисфункции и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Напряжение перикраниальных и жевательных мышц может выступать как в качестве непосредственного источника боли, так и являться фактором риска трансформации боли в хроническую форму за счет механизмов периферической и центральной сенситизации, снижения активности нисходящего контроля боли. Длительное напряжение жевательных и крыловидных мышц постепенно может приводить к мышечной гипертрофии и развитию патологии ВНЧС [8]. Исследования демонстрируют, что частота болевого синдрома в области головы, лица и шеи при мигрени зависит от частоты приступов ГБ: чем выше частота мигренозных атак, тем более выражены дисфункциональные изменения в мышцах. Требуется дальнейшее изучение обратных механизмов влияния боли на частоту приступов мигрени [9].

Расстройства тревожно-депрессивного спектра гораздо чаще встречаются у пациентов с мигренью, чем в популяции, и даже в большей степени у больных с ХМ, чем у пациентов с ЭМ. В проведенной работе мы определили высокий процент тревожно-депрессивных расстройств при ХМ, что в сочетании с мышечной дисфункцией может обуславливать хроническую форму течения заболевания. Выявление тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с РЭМ и ЧЭМ может рассматриваться как фактор, отягощающий течение мигрени и способствующий хронизации ГБ. Существуют гипотезы, которые потенциально могли бы объяснить сложные взаимосвязи между сопутствующими расстройствами психической сферы, но биологические механизмы, объясняющие эти взаимодействия, до сих пор недостаточно изучены. В настоящее время общие патофизиологические механизмы мигрени и тревоги включают дисфункцию нейротрансмиттерных систем, в частности серотонинергической, нарушение регуляции гипotalamo-гипофизарно-надпочечникового комплекса, гормональные расстройства [10].

Нарушение сна у пациентов с мигренью было представлено различными вариантами инсомний. Вероятно, существует двунаправленная связь между инсомнией и мигренью, тем не менее точная природа этой ассоциации, лежащие в ее основе механизмы и взаимодействия сложны и до конца не изучены. Плохое качество или низкая продолжительность сна могут быть триггером приступа мигрени, а пациенты, страдающие мигренью и инсомнией, сообщают о более высокой частоте приступов ГБ. Растущее количество данных свидетельствует о том, что может существовать общая этиология и патогенез мигренозных атак и нарушений сна [11].

У пациентов с ХМ достоверно чаще отмечалась лекарственно-индуцированная ГБ, что согласуется с данными ранее проводимых исследований. Риск абузусной ГБ связан с нарастанием частоты мигренозных приступов и, как правило, нерациональным приемом комбинированных анальгетиков, триптанов, отсутствием своевременной профилактической терапии. Чрезмерное употребление лекарств от острой ГБ приводит к непреднамеренному увеличению частоты и интенсивности болевого синдрома. Таким образом, развивается порочный круг дальнейшего употребления лекарств и увеличения частоты ГБ, превращая лечение ГБ в фактическую причину этого заболевания. Лекарственно-индуцированная ГБ характеризуется значительным негативным влиянием на качество жизни пациента и играет важную роль в трансформации эпизодической ГБ в хроническую.

Сочетание мигрени и заболеваний системы кровообращения наблюдается преимущественно при мигрени с аурой. Исследования показывают, что мигрень с аурой — фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, стенокардии) и цереброваскулярных болезней, в частности риск развития ишемического инсульта повышается в 1,7 раза. Ожирение значительно чаще наблюдается у пациентов с ХМ и также является независимым фактором риска хронизации боли [12].

**Заключение.** У пациентов с мигренью определяются коморбидные состояния, частота возникновения которых зависит от формы мигрени. По мере хронизации ГБ повышается вероятность появления дополнительных симптомов, на что указывает высокий процент различных коморбидных нарушений при частой эпизодической и хронической мигрених по сравнению с редкой эпизодической. Значимое место в структуре коморбидных состояний принадлежит мышечной дисфункции в области головы, лица и шеи, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, тревожно-депрессивным расстройствам и инсомнией. Таким образом, полученные данные подтверждают необходимость всесторонней оценки состояния пациента с мигренью, тщательной диагностики коморбидных нарушений с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

**Конфликт интересов.** Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в статье описания объектов патентного или любого другого вида права, кроме авторского, нет.

#### References (Литература)

1. Osipova VV. Migraine: clinic, diagnosis and treatment approaches. Pharmateka 2008; (20): 43–7. Russian (Осипова В. В. Мигрень: клиника, диагностика и подходы к лечению. Фарматека 2008; (20): 43–7).
2. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing

- headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain* 2020; 21 (1): 23.
3. Tachibana H. Comorbidity in migraine. *Rinsho Shinkeigaku* 2022; 62 (2): 105–11.
  4. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalgia* 2018; 38 (1): 1–211.
  5. International Classification of Orofacial Pain, 1<sup>st</sup> ed. (ICOP). Adapted Russian version. *Almanac of Clinical Medicine* 2022; 50 (Suppl): 1–82. Russian (Международная классификация орофациальной боли, 1-е изд. (ICOP). Адаптированная русскоязычная версия. Альманах клинической медицины 2022; 50 (Прил.): 1–82). DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-05.
  6. Bendtsen L, Jensen R, Jensen NK, Olesen J. Pressure-controlled palpation: a new technique which increases the reliability of manual palpation. *Cephalgia* 1995; 15 (3): 205–10.
  7. Osipova VV. Pericranial muscle dysfunction in primary headache and its correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2010; (4): 29–36. Russian (Осипова В. В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010; (4): 29–36).
  8. Zenkevich AS, Filatova EG, Latysheva NV, et al. Migraine and temporomandibular joint dysfunction: mechanisms of comorbidity. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2015; 115 (10): 33–8. Russian (Зенкевич А. С., Филатова Е. Г., Латышева Н. В. Мигрень и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава: механизмы коморбидности. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2015; 115 (10): 33–8).
  9. Zenkevich AS, Filatova EG, Latysheva NV. Migraine and comorbid pain. *Medical Council* 2016; (8): 106–15. Russian (Зенкевич А. С., Филатова Е. Г., Латышева Н. В. Мигрень и коморбидные болевые синдромы. Медицинский совет 2016; (8): 106–15).
  10. Mia TM, Beasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87 (7): 741–9.
  11. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, et al. Migraine and sleep disorders: A systematic review. *Pain* 2020; 21 (1): 126.
  12. Bayushkina LI, Naprienko MV. Problem of chronic migraine comorbidity. *J Medical Review* 2018; (9): 37–40. Russian (Баюшкина Л. И., Наприенко М. В. Проблема коморбидности хронической мигрени. Медицинское обозрение 2018; (9): 37–40).

УДК 616.833+616.9

Клинический случай

## ПОЛИНЕЙРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 (СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

**О. В. Ульянова** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, доцент кафедры неврологии, кандидат медицинских наук, **С. В. Артёмов** — БУЗ ВО «Воронежская областная больница № 1», врач-невролог; **Н. В. Ткаченко** — БУЗ ВО «Воронежская областная больница № 1», заведующая неврологическим отделением, кандидат медицинских наук.

## POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 (CLINICAL CASES)

**O. V. Ulyanova** — Voronezh State Medical University n. a. N. N. Burdenko, Assistant Professor of the Department of Neurology, PhD; **S. V. Artyomov** — Voronezh Regional Hospital № 1, Neurologist; **N. V. Tkachenko** — Voronezh Regional Hospital № 1, Head of the Neurological Department, PhD.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Ульянова О. В., Артёмов С. В., Ткаченко Н. В. Полинейропатии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (серия клинических случаев). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 142–149.**

Вирус SARS-CoV-2 при U07.1 COVID-19 поражает легочную ткань, сосуды сердца, головного мозга и нижних конечностей. На фоне новой коронавирусной инфекции участились случаи поражения периферической нервной системы (ПНС). В статье приводится пять клинических случаев (3 мужчины и 2 женщины) развития полинейропатий, когда у пациентов в среднем через 14 дней развился тетрапарез, а распределение клинических вариантов напоминает таковые при классическом синдроме Гийена — Барре (СГБ), подтверждая преобладание острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии и сенсомоторного синдрома. Описаны типологические характеристические особенности поражения ПНС у пациентов с СГБ на фоне U07.1 COVID-19. Следует обратить внимание на массовое высвобождение цитокинов при COVID-19, что способствует усилению дизиммунного процесса, находящегося в основе СГБ. Эффективность применяемого плазмафереза в комплексном лечении свидетельствует о постинфекционном иммуноопосредованном механизме развития СГБ. Рассматриваемые варианты поражения ПНС у пациентов с СГБ наглядно демонстрируют сложности, возникающие при диагностике поражения ПНС в условиях отделений для больных с U07.1 COVID-19. В статье обсуждаются необходимые и оптимальные как основные, так и дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования. К сожалению, не все отделения оснащены современной диагностической аппаратурой, необходимой для своевременной и наиболее ранней диагностики неврологических осложнений у пациентов с U07.1 COVID-19.

**Ключевые слова:** аутоиммунный процесс, новая коронавирусная инфекция, полинейропатия, синдром Гийена — Барре, электронейромиография.

**Ulyanova OV, Artyomov SV, Tkachenko NV. Polyneuropathy associated with the novel coronavirus infection COVID-19 (clinical cases). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 142–149.**

The SARS-CoV-2 virus in U07.1 COVID-19 affects the lung tissue, blood vessels of the heart, brain and lower extremities. Against the background of a new coronavirus infection, cases of damage to the peripheral nervous system (PNS) have become more frequent. The article presents five clinical cases (3 men and 2 women) of the development of polyneuropathies, when patients developed tetraparesis after an average of 14 days, and the distribution of clinical variants resembles those in classical Guillain — Barré syndrome (GBS), confirming the predominance of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy and sensorimotor syndrome. The typological characteristics of PNS lesion in

patients with GBS against the background of U07.1 COVID-19 are described. Attention should be paid to the massive release of cytokines in COVID-19, which contributes to the strengthening of the dysimmune process underlying GBS. The effectiveness of the applied plasmapheresis in complex treatment indicates a postinfectious immune-mediated mechanism of GBS development. The considered variants of PNS lesion in patients with GBS clearly demonstrate the difficulties that arise in the diagnosis of PNS lesion in the conditions of departments for patients with U07.1 COVID-19. The article discusses the necessary and optimal both basic and additional laboratory and instrumental research methods. Unfortunately, not all departments are equipped with modern diagnostic equipment necessary for the timely and earliest diagnosis of neurological complications in patients with U07.1 COVID-19.

**Key words:** autoimmune process, novel coronavirus infection, polyneuropathy, Guillain — Barré syndrome, electroneuromyography.

**Введение.** 2019 год ознаменовался появлением в человеческой популяции новой коронавирусной инфекции U07.1 COVID-19. Воздушитель данного заболевания получил название SARS-CoV-2. В первую очередь вирус поражает легочную ткань. Морфологической основой для развития клинической картины заболевания являются следующие патологоанатомические изменения: уплотнение ткани легких, выраженный отек, образование ателектазов, развитие обширных кровоизлияний и поражение эндотелия сосудов с избыточным образованием гиалинового белка. В патогенезе тяжелого течения COVID-19 ведущую роль играют явления цитокинового шторма, нарушение транспорта кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (так называемый гиалиновый блок) и нарушения со стороны свертывающей и противосвертывающей систем крови [1–4]. Течение заболевания значительно ухудшают течение хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, то есть те, которые сами поражают эндотелий сосудов. Диагностика COVID-19 проводится с помощью ПЦР-исследования (соскоб из полости носа и зева), определения иммуноглобулинов M (увеличение через 7–10 дней) и G (подъем через месяц от начала заболевания) методом иммуноферментного анализа, проведение компьютерной томографии (КТ) легких с выявлением признаков полисегментарной вирусной пневмонии («матовое стекло»). Степень поражения легких принято делить на четыре степени, что чаще всего выражено в процентах [1–4]. У больных также берут анализы крови и мочи с целью определения нарушений гомеостаза, проводят другие инструментальные исследования (электрокардиография, ультразвуковое исследование сосудов, сердца, органов брюшной полости, рентгеновская компьютерная томография/магнитно-резонансная томография головного мозга [РКТ/МРТ ГМ]). Тяжесть общего состояния обусловлена снижением уровня кислорода в крови (сатурация, определяемая в процентах с помощью пульсоксиметра) и развитии так называемого цитокинового шторма. Наиболее частым и грозным осложнением является коагулопатия, приводящая к тромбозу магистральных сосудов и микроangiопатии. Нарушения в системе гемостаза возникают вследствие поражения эндотелия сосудов. Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) — вплоть до 200 Ед. и более — говорит о явлениях цитокинового шторма, ферритина (у мужчин в норме от 30 до 200 мкг/л; у женщин — от 15 до 110 мкг/л; в норме уровень ферритина составляет 15–200 мкг/л и зависит от возраста, пола и массы тела) — о гипоксемии, D-димера (у здорового взрослого человека концентрация D-димера не превышает 243 нг/мл, во время беременности норма зависит от триместра) — о коагулопатии. Лечение, соответ-

ственно, направлено в первую очередь на борьбу с цитокиновым штормом, гипоксемией и коагулопатией [1–4]. Проводится масса генетических, серологических, биохимических, дополнительных и инструментальных исследований. Разработаны несколько вакцин, но многое еще предстоит сделать. Каждый день идет борьба человечества с пандемией, и все человеческое сообщество надеется на скорейшее ее завершение [1–3].

Наиболее значимыми изменениями неврологического статуса являются двигательные и чувствительные нарушения, приводящие к инвалидизации пациентов. При этом лечение и прогноз часто зависят не только от выраженности симптомов, но и от этиологии заболевания. Наиболее тяжело протекают заболевания, имеющие в основе аутоиммунный патогенез. Как известно, антитела и иммунные комплексы могут поражать центральную нервную систему (ЦНС) и ПНС. Аутоиммунное поражение ПНС осуществляется путем повреждения миелиновой оболочки корешков и периферических нервов. Повреждение аксонов (или аксонопатия) возникает скорее вторично, вследствие нарушения микроциркуляции, гипоксических и метаболических нарушений [5, 6–10]. По сути COVID-19 — это периферический системный ДВС-синдром.

Неврологические нарушения возникают примерно у 37% пациентов с U07.1 COVID-19. В литературе описаны энцефалопатия токсической природы, острые аксонально-демиелинизирующие поражения ПНС, острые нарушения мозгового кровообращения, соответствующие расстройства в психоэмоциональной сфере. Вторичные проявления заболевания U07.1 COVID-19 по типу энцефалопатии, миопатии, полинейропатии критических состояний могут быть вызваны гипоксемией, нарушением кислотно-щелочного равновесия, расстройством гомеостаза вследствие полигранной недостаточности, а также аутоиммунными воспалительными и демиелинизирующими процессами [2, 5, 6, 8, 10]. Неврологические осложнения после перенесенной U07.1 COVID-19 могут быть обусловлены персистенцией SARS-CoV-2 в крови, следующей за стадией острого инфицирования, с развитием искаженных иммунных реакций организма, формированием аутоиммунного воспаления и демиелинизации у восприимчивых людей. Предполагаемые патофизиологические механизмы обусловлены молекулярным сходством между SARS-CoV-2 и основным белком миелина, а также прямым повреждением лейкоцитов и других иммунных клеток. Известны описания после перенесенной острой U07.1 COVID-19 постинфекционного энцефалита, СГБ, Миллера Фишера [6, 8, 9]. В мировой и отечественной литературе описана связь СГБ с COVID-19, совпадающий по времени с острым инфекционным вирусным процессом по типу пароинфекции. В Северной Италии в период с февраля по март 2020 г. наблюдали пять случаев СГБ на фоне COVID-19 [6, 9]. Описан клинический случай синдрома Миллера Фишера, ассоциированного с COVID-19,

Ответственный автор — Ульянова Ольга Владимировна  
Тел.: +7 (910) 3463226  
E-mail: alatau08@mail.ru

у 50-летнего мужчины, госпитализированного в университетскую больницу 12 de Octubre в Мадриде с жалобами на двоение в глазах и слабость мимической мускулатуры [6, 8, 9]. Кроме того, опубликованы случаи нейропатии III, VI пар черепных нервов на фоне COVID-19 [9]. Совершенно неоспорим тот факт, что в еще большем ухудшении степени тяжести общего состояния пациентов большую роль играет наличие сахарного диабета (70% заболевших имеют летальный исход) и ожирение, а также тяжелые сопутствующие заболевания и поражения жизненно важных органов — со следующими патологоанатомическими изменениями: ГМ — отек, выраженное полнокровие со сладжем эритроцитов в микроциркуляторном русле; сердце — гипертрофия, дистрофические изменения, фрагментация и некроз отдельных кардиомиоцитов (гипоксические, ишемические и метаболические повреждения); печень — жировая дистрофия печени, кровоизлияния в строму печени; поджелудочная железа — повышенная экспрессия рецепторов ACE<sub>2</sub> в ее островковом аппарате, их взаимодействие с вирусом SARS-CoV-2, что впоследствии служит причиной возникновения сахарного диабета у целого ряда больных; почки — полнокровие, отек, атрофия клубочков, дистрофия эпителия канальцев. Молниеносное развитие жирового гепатоза печени, поражение поджелудочной железы и почек очень быстро приводит к развитию полиорганной недостаточности, что, в свою очередь, влияет на трофику ткани ЦНС и ПНС [2–4].

В последние месяцы в нашей клинике отметился прирост пациентов с поражением ПНС. Нужно отметить, что все больные в анамнезе перенесли недавно новую коронавирусную инфекцию либо у них была острая форма U07.1 COVID-19.

Приводим собственные клинические наблюдения полинейропатий, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией.

Получено письменное согласие от всех пациентов на публикацию данных их историй болезни.

#### **Описание клинических случаев.**

**Клинический случай 1.** Больной М., 1972 года рождения, поступил в неврологическое отделение БУЗ ВО «Воронежская областная больница №1» (ВОКБ) 16.10.2021 по направлению из АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр» (ВОККДЦ) с диагнозом: «Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия».

При поступлении жалобы предъявлял на выраженную слабость в верхних конечностях (ВК) и нижних конечностях (НК), онемение в них же, нарушение глотания, нечеткость речи, боль по ходу позвоночника.

Из анамнеза известно, что в конце сентября 2021 г. отмечалось повышение температуры до 37,8–38,6 °C. 01.10.2021 пришел положительный ПЦР-тест на U07.1 COVID-19. Состояние стабилизировалось, лечился амбулаторно. 14.10.2021 появилось нарушение чувствительности сначала в ВК, а затем и в НК. С 15.10.2021 присоединилась и стала нарастать слабость в ВК и НК, затем присоединилось нарушение акта глотания. 16.10.2021 обратился в ВОККДЦ, где провели ПЦР-диагностику на U07.1 COVID-19 (–), электронейромиографию (ЭНМГ) ВК и НК. Учитывая клиническую картину и тяжесть состояния, пациент был направлен в ВОКБ №1.

Анамнез жизни: операций, травм не было. Аллергию, хронические заболевания отрицает.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы бледно-розовые, сухие. Артериальное давление (АД) 130 и 80 мм рт. ст., пульс 76 уд. в мин, ритмичный, хорошего наполнения и напряжения. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота дыхательных движений — 19 в мин. Аусcultативно — дыхание жесткое, единичные мелкопузырчатые хрюки в нижних отделах легких. SpO<sub>2</sub> — 97%. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный, мочеиспускание не нарушено.

Неврологический статус: высшие мозговые функции не нарушены. Менингеальных знаков нет. Реакция зрачков на свет (+), сохранена, D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет, слух не изменен. Лицо симметрично. Обнаруживаются признаки дизартрии и дисфагии. Мышечный тонус снижен во всех конечностях, фибрилляций и фасцикуляций нет. Тетрапарез: отмечается снижение силы до 2 баллов в ВК, в НК — до плегии. Арефлексия. Гипестезия по полиневритическому типу в ВК и НК. Из-за тяжести состояния координаторные пробы адекватно оценить не представляется возможным.

Общий анализ крови от 16.10.2021: гемоглобин — 158 г/л; эритроциты — 5,14×10<sup>12</sup>/л; лейкоциты — 12,6×10<sup>9</sup>/л; лимфоциты — 18,7%; тромбоциты — 418×10<sup>9</sup>/л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 49 мм в час.

В общем анализе крови наблюдаются признаки воспалительных изменений в виде лейкоцитоза и повышения СОЭ.

Общий анализ мочи от 16.10.2021: белок — нет, плотность — 1018, лейкоциты — 1–2 в поле зрения. Патологии не выявлено.

Биохимия крови от 16.10.2021: глюкоза — 5,7 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — 22 Ед/л; аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 32 Ед/л; билирубин (свободный) — 12,4 мкмоль/л; холестерин — 4,8 ммоль/л; креатинин — 87 мкмоль/л; мочевина — 5,1 ммоль/л; СРБ — 63,3 мг/л. Наблюдается незначительное повышение ферментов печени и воспалительные изменения в виде повышения СРБ, что говорит о перенесенной новой коронавирусной инфекции.

На РКТ органов грудной клетки наблюдаются признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, высокая вероятность в отношении COVID-19. Степень поражения КТ 2.

ЭНМГ: ЭНМГ-признаки умеренного демиелинизирующего поражения сенсорных и моторных волокон нервов ВК и НК по полиневральному типу.

Проведено следующее лечение: уровень общего белка позволил провести пациенту пять сеансов плазмафереза с элиминацией по 600 мл плазмы. Как это часто бывает, после первого сеанса неврологический статус с отрицательной динамикой: усилились бульбарные нарушения, появилась одышка. Больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находился 5 дней на ИВЛ. Помимо плазмафереза, больной получал антиоксидантную, метаболическую терапию, альфа-липоевую кислоту, витамины группы В. К исходу госпитализации состояние пациента — с положительной динамикой, передвигается по палате на ходунках. В отделении провел 21 койко-день. Выписан на амбулаторное додополнение с окончательным клиническим диагнозом: «Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия с умеренным тетрапарезом, подострая стадия. Реконвалесцент по U07.1 COVID-19».

**Клинический случай 2.** Больной К., 1968 года рождения, поступил в неврологическое отделение БУЗ ВО ВОКБ № 117.10.2021 по направлению из Новоусманской РБ с диагнозом: «Острая демиелинизирующая полинейропатия по типу СГБ».

При поступлении больной жаловался на слабость в ВК и НК, онемение кистей и стоп, тянувшие боли в позвоночнике, усиливающиеся при движениях.

Из анамнеза заболевания известно, что 29.09.2021 заболел U07.1 COVID-19 (ПЦР-тест [+]). 15.10.2021 лист нетрудоспособности был закрыт. Однако с этого же дня стал отмечать «неловкость в стопах». Далее состояние прогрессивно ухудшалось: слабость распространялась на ВК, появилась боль, чувствительные нарушения. Направлен в стационар.

В анамнезе жизни операций, травм не было. Аллергию, хронические заболевания отрицает.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы розовые, сухие, чистые. АД — 120 и 80 мм рт. ст., пульс — 78 уд. в мин, ритмичный, хорошего наполнения и напряжения. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота дыхательных движений — 17 в мин. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет.  $SpO_2$  — 97%. Живот симметричен, мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Стул регулярный, мочеиспускание не нарушено.

Неврологический статус: высшие мозговые функции не нарушены. Менингеальных знаков нет. Движения глазных яблок в полном объеме, реакция зрачков на свет сохранена. Нистагма нет, слух не изменен. Лицо симметрично. Бульбарных, псевдобульбарных расстройств не выявлено. Мышечный тонус диффузно снижен во всех конечностях, фибрилляций и фасцикуляций нет. Тетрапарез, преимущественно со снижением мышечной силы в дистальных отделах НК до 2–3 баллов, 3–4 баллов в ВК. Арефлексия. Гипестезия по полиневритическому типу в ВК и НК. Из-за тяжести состояния координаторные пробы адекватно оценить не представляется возможным.

Общий анализ крови от 18.10.2021: гемоглобин — 142 г/л; эритроциты —  $4,78 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты —  $10,4 \times 10^9$ /л; лимфоциты — 17,9%; тромбоциты —  $304 \times 10^9$ /л; СОЭ — 27 мм в час. В общем анализе крови — признаки воспалительных изменений в виде лейкоцитоза и повышения СОЭ.

Общий анализ мочи от 18.10.2021: белок — нет, плотность — 1017, лейкоциты — 1–2 в поле зрения. Патологии не выявлено.

Биохимия крови от 18.10.2021: глюкоза — 5,4 ммоль/л; АсАТ — 23 Ед/л; АлАТ — 35 Ед/л; билирубин (свободный) — 14,4 мкмоль/л; холестерин — 5,1 ммоль/л; креатинин — 81 мкмоль/л; мочевина — 6,2 ммоль/л; СРБ — 41,2 мг/л. В биохимии крови у данного пациента отмечаются признаки воспалительных изменений — повышение СРБ, что говорит о перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Данные ЭНМГ: признаки негрубого генерализованного симметричного дистального аксонально-демиелинизирующего (первично аксонального) поражения периферических нервов ног по полиневритическому типу. Проведение возбуждения по периферическим нервам ВК на момент исследования не нарушено.

РКТ ГМ: данных, свидетельствующих о патологических изменениях в веществе ГМ, не выявлено.

Проведено лечение: пациент получил пять сеансов плазмафереза с элиминацией по 600 мл плазмы. Процедуры перенес хорошо. Больной также получал

оптимальную антиоксидантную, метаболическую терапию, альфа-липоевую кислоту и витамины группы В. Динамика неврологического статуса положительная. Параличи регрессировали до степени легких. В отделении провел 17 койко-дней. Выписался на дальнейшее амбулаторное лечение, ушел самостоятельно. Окончательный клинический диагноз: «Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, восходящий тип Ландри с легкими двигательными нарушениями, подострая стадия. Реконвалесцент по U07.1 COVID-19».

**Клинический случай 3.** Пациентка А., 1960 года рождения, поступила в неврологическое отделение БУЗ ВО ВОКБ № 128.10.2021 переводом из отделения для лечения больных с U07.1 COVID-19. Жалобы при поступлении на выраженную слабость в ВК и НК, онемение стоп.

Из анамнеза заболевания известно, что 08.10.2021 была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии госпиталя для лечения больных с U07.1 COVID-19. Заболевание протекало тяжело, находилась на НИВЛ в течение 14 дней. Получала сарилумаб 1,14 мл (Кевзара, ингибитор интерлейкина-6). 25.10.2021 переведена в отделение, стала отмечать слабость в НК, не смогла встать. На ЭНМГ признаки аксонально-демиелинизирующего поражения периферических нервов. После отрицательного ПЦР-теста на U07.1 COVID-19 (27.10.2021) переведена в неврологическое отделение.

Из хронических заболеваний отмечает нарушение толерантности к углеводам, операций не было, аллергии нет.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы розовые, сухие, чистые. АД 110 и 70 мм рт. ст., пульс 82 уд. в мин, ритмичный, хорошего наполнения и напряжения. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота дыхательных движений — 18 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, влажные мелкопузирчатые хрипы.  $SpO_2$  — 97%. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный, мочеиспускание не нарушено.

Неврологический статус: высшие мозговые функции не нарушены. Менингеальных знаков нет. Реакция зрачков на свет (+) с двух сторон, движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично. Нистагма нет, слух не изменен. Бульбарных, псевдобульбарных расстройств не выявлено. Мышечный тонус низкий, фибрилляций и фасцикуляций нет. Гипотрофии мышц голеней. Тетрапарез, преимущественно проксимальный, до 2 баллов в НК, 3 баллов в ВК. Арефлексия. Гипестезия по полиневритическому типу в НК. Координаторные пробы адекватно не оценить из-за выраженного пареза.

Основные лабораторно-инструментальные данные представлены далее.

Общий анализ крови от 28.10.2021: гемоглобин — 122 г/л; эритроциты —  $4,41 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты —  $9,5 \times 10^9$ /л; лимфоциты — 18,1%; тромбоциты —  $256 \times 10^9$ /л; СОЭ — 25 мм в час. В общем анализе крови наблюдаются воспалительные изменения в виде лейкоцитоза и повышения СОЭ.

Общий анализ мочи от 28.10.2021: белок — отрицательно, плотность 1017, лейкоциты — 1–2 в поле зрения. Без патологии.

Биохимия крови от 28.10.2021: глюкоза — 7,4 ммоль/л; АсАТ — 43 Ед/л; АлАТ — 55 Ед/л; билирубин (свободный) — 16,4 мкмоль/л; холестерин — 5,6 ммоль/л; креатинин — 78 мкмоль/л; мочевина — 7,4 ммоль/л; общий белок — 65 г/л; СРБ —

27,1 мг/л. Наблюдается незначительное повышение ферментов печени, гипергликемия и воспалительные изменения в виде повышения СРБ, что подтверждает перенесенную новую коронавирусную инфекцию.

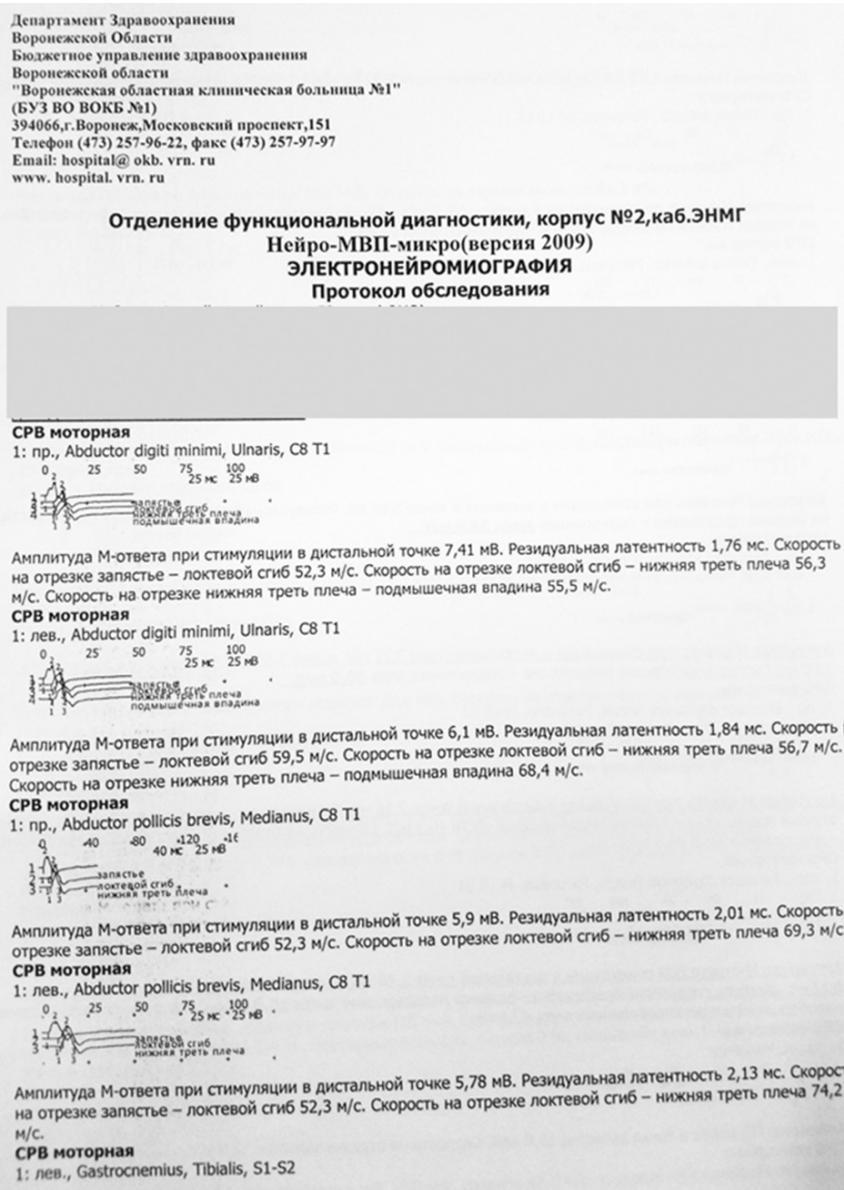
РКТ легких: двухсторонняя полисегментарная пневмония, с высокой вероятностью вирусная. Объем поражения КТ-3. Дискомидные ателектазы с обеих сторон. Кардиомегалия.

ЭНМГ: выраженное аксоанально-демиелинизирующее поражение моторно-сенсорных волокон НК, выраженное аксоанально-демиелинизирующее поражение моторно-сенсорных волокон нервов ВК по типу ПНП.

При исследовании проксимальных и дистальных мышц ВК и НК — параметры большинства потенциалов двигательных единиц находятся в пределах нормальных значений или имеют незначительную перестройку по нейрогенному типу. В дистальных мышцах рук, больше справа, регистрируется патологическая спонтанная активность в виде умеренного количества потенциалов фасцикуляций и потенциалов фибрилляций (рисунок).

Проведено лечение. Пациентке трижды проведен сеанс плазмафереза через день с элиминацией 600 мл плазмы. Дальнейшее проведение плазмафереза было невозможно из-за низкого уровня общего белка крови. У пациентки за время лечения наблюдались нарушения ритма и флеботромбоз общей бедренной вены слева. Помимо плазмафереза, больная также получала антикоагулянты, противоаритмические препараты, глюкокортикоиды, антиоксидантную, метаболическую терапию, альфа-липоевую кислоту, витамины группы В. В отделении пациентка пробыла 21 койко-день и переведена в отделение реабилитации. За время лечения в отделении наблюдалась положительная динамика, нижний парапарез регрессировал до 4 баллов, восстановились чувствительные нарушения. Пациентка ушла самостоятельно.

Окончательный клинический диагноз: «Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции U07.1 COVID-19. Острая воспалительная моторно-сенсорная полинейропатия с легким нижним парапарезом. Ишемическая болезнь сердца. Арит-



Результат электронейромиографии пациентки А., 1960 года рождения

мический вариант. Пароксизмальная форма фибрилляций предсердий. Флеботромбоз общей бедренной вены слева».

**Клинический случай 4.** Больная Т.Ю., 1960 года рождения, переведена в неврологическое отделение из проктологического отделения ВОКБ № 109.12.2021. В проктологическом отделении провела 6 койко-дней, поступила переводом из отделения для лечения больных с U07.1 COVID-19.

Диагноз при поступлении: «Хроническая задняя анальная трещина без спазма сфинктера. Наружный и внутренний геморрой I и II степеней. Состоявшееся толстокишечное кровотечение. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19 (вirus идентифицирован (МКБ-10: U07.1)). Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония вирусно-бактериальной этиологии КТ-3, тяжелое течение, реконвалесцент».

Жалобы при поступлении: выраженная слабость в конечностях, кровотечение из анального отверстия, жидкий стул.

Данные анамнеза заболевания: в отделение для лечения больных с U07.1 COVID-19 больная поступила 14.11.2021. Заболевание протекало тяжело, больная находилась в отделении реанимации на НИВЛ, получала иммуносупрессивную терапию (Илаксира 0,9 мл/162 мг). Развились двигательные нарушения, нарушения ритма, кровотечение из анального отверстия. При получении отрицательного ПЦР-теста на U07.1 COVID-19 переведена в проктологическое отделение. Оперативное лечение не показано. В связи с грубыми двигательными нарушениями больная переведена в неврологическое отделение.

Из хронических заболеваний отмечает гипертоническую болезнь III степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, многоузловой зоб 2, субклинический гипертиреоз, миома матки. Операций не было, аллергии нет.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, влажные, чистые. Ожирение III степени. На передней поверхности шеи определяется объемное образование больших размеров. АД 130 и 70 мм рт. ст., пульс 92 уд. в мин, ритмичный, хорошего наполнения и напряжения. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота дыхательных движений — 18 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, влажные мелкопузырчатые хрипы. SpO<sub>2</sub> — 97%. Живот мягкий, безболезненный. Стул жидкий, с примесью крови, мочеиспускание по катетеру.

Неврологический осмотр: в сознании, астенизована. Речь сохранена. Когнитивный дефицит. Менингеальных знаков нет. Движения глазных яблок в полном объеме, реакция зрачков на свет (+), зрачки D=S. Лицо асимметрично, язык по средней линии. Нистагма нет, слух не изменен. Бульбарных, псевдобульбарных расстройств не выявлено. Мышечный тonus низкий, фибрилляций и фасцикуляций нет. Диффузные гипотрофии мышц конечностей. Тетрапарез до 1–2 баллов в НК, 3 баллов — в ВК. Арефлексия. Гипестезия по полиневритическому типу в НК. Координаторные пробы адекватно оценить не представляется возможным из-за тяжести состояния.

Основные лабораторно-инструментальные данные представлены ниже.

Общий анализ крови от 10.12.2021: гемоглобин — 72 г/л; эритроциты —  $2,71 \times 10^{12}/\text{л}$ ; лейкоциты —  $9,8 \times 10^9/\text{л}$ ; тромбоциты —  $106 \times 10^9/\text{л}$ ; СОЭ — 32 мм

в час. По общему анализу крови следует констатировать анемию и воспалительные изменения, на что указывает лейкоцитоз и повышение СОЭ.

Общий анализ мочи от 10.12.2021: белок — нет, плотность — 1017, лейкоциты — покрывают все поле зрения. Воспалительные изменения — по общему анализу мочи.

Биохимия крови от 10.12.2021: глюкоза — 8,4 ммоль/л; АсАТ — 61 Ед/л; АлАТ — 70 Ед/л; билирубин (свободный) — 16,1 мкмоль/л; холестерин — 6,1 ммоль/л; креатинин — 112 мкмоль/л; мочевина — 8,8 ммоль/л; общий белок — 55 г/л; СРБ — 24,8 мг/л. Наблюдается незначительное повышение ферментов печени и воспалительные изменения в виде повышения СРБ, что говорит о перенесенной новой коронавирусной инфекции. Снижение общего белка, что свидетельствует о кахексии.

ЭНМГ: ЭНМГ-признаки генерализованного симметричного первично аксонального поражения периферических моторных нервов рук и в большей степени ног в дистальном и проксимальном отделах по полиневритическому типу с адекватными по амплитуде и СРВ по сенсорным нервам рук. При исследовании проксимальных и дистальных мышц рук и проксимальных мышц левой ноги — признаков текущего процесса нет. Параметры большинства потенциалов двигательных единиц находятся в пределах нормальных значений.

Учитывая низкий уровень белка, плазмаферез не проводился. Больная получала антикоагулянты, антиаритмические препараты, антибиотики, мощную антиоксидантную, метаболическую терапию, альфа-липовую кислоту, витамины группы В. Неоднократно проводилось переливание эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоконцентратов. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной оставалось со слабоположительной динамикой. В неврологическом статусе сохранялся тетрапарез до 4 баллов в ВК, 3 баллов — в НК. Активна в пределах постели. В отделении больная провела 21 койко-день, выписана на амбулаторный этап додополнительного лечения.

Клинический диагноз при выписке: «Острая воспалительная аксональная полинейропатия (СГБ) с выраженным двигательными и чувствительными нарушениями. Реконвалесцент по U07.1 COVID-19».

**Клинический случай 5.** Больной М., 57 лет, поступил в неврологическое отделение с жалобами на слабость и онемение в ВК и НК, нарушение глотания и фонации, одышку.

Анамнез заболевания: пациент 27.10.2021 был выписан из инфекционного отделения, где лечился по поводу новой коронавирусной инфекции, двусторонней полисегментарной пневмонии. Во время лечения пациент стал отмечать нарушение речи. Состояние стало ухудшаться с 04.11.2021, когда во время прогулки появилась слабость в НК, которая стала постепенно нарастать, спустя некоторое время присоединилась и слабость в руках. По скользкой помощи был доставлен в ВОКБ № 1, где был госпитализирован в неврологическое отделение.

Анамнез жизни: страдает гипертонической болезнью, адаптирован к 120 и 80 мм рт. ст., АД не контролировал, гипотензивные препараты не принимал. Аллергии не лекарства нет.

Объективно при поступлении: общее состояние тяжелое. В сознании. Кожные покровы бледные с мраморным оттенком, холодные на ощупь. Температура тела 36,8 °C. Периферические лимфатические узлы

не пальпируются. Отеков нет. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхательных движений — 20 в мин. Дыхание ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца приглушенны, ритмичные. Пульс — 97 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД — 135 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отравления в норме.  $\text{SpO}_2$  — 98%.

В неврологическом статусе: сознания, речь сохранена. Менингеальных знаков нет. Когнитивные функции сохранены. ЧМН: зрачки  $D=S$ , глазные щели  $D=S$ , движения глазных яблок в полном объеме, нистагма, диплопии нет. Носогубные складки симметричны. Точки выхода тройничного нерва безболезненные. Чувствительность на лице сохранена. Глоточные рефлексы  $D=S$ , низкие, без четкой разницы сторон, афония, дисфагия. Язык по средней линии. Тетрапарез: со снижением мышечной силы в руках в проксимальных отделах до 3 баллов, в дистальных до 4 баллов, в ногах до 2 баллов. Сухожильные рефлексы с рук  $D=S$ , низкие на грани отсутствия, с ног abs. Патологические стопные знаки отсутствуют. Мышечный тонус диффузно снижен. Нарушение чувствительности по полиневритическому типу, по типу перчаток и носков. КП не выполняет из-за тетрапареза.

Предварительный диагноз: «Ковид-ассоциированная острые воспалительная полинейропатия ВК и НК с тетрапарезом, более выраженным в НК и чувствительными нарушениями».

Больному были проведены следующие обследования. Общий анализ крови: гемоглобин — 141 г/л, эритроциты —  $4,72 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $12,22 \times 10^9$ /л, тромбоциты —  $290 \times 10^9$ /л, СОЭ — 21 мм/ч. В общем анализе крови наблюдаются воспалительные изменения в виде лейкоцитоза и повышения СОЭ.

Общий анализ мочи без патологии.

Биохимические показатели: глюкоза — 9,41 ммоль/л, общий белок — 73 г/л, мочевина — 14,6 ммоль/л, креатинин — 103 ммоль/л, АлАТ — 50 Ед/л, АсАТ — 22 Ед/л, ЛДГ — 420 Ед./л, билирубин общий — 9,0 мкмоль/л, ферритин >1000, калий — 3,9 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л, магний — 0,9 ммоль/л, лактат — 6,1, тропонин — 0,08, СРБ — 123,1 мг/л, холестерин — 11,7 ммоль/л, липопротеины высокой плотности — 2,45; липопротеины низкой плотности — 5,84. Наблюдается незначительное повышение ферментов печени и воспалительные изменения в виде повышения СРБ, что указывает на перенесенную новую коронавирусную инфекцию.

Коагулограмма: протромбиновый индекс — 77%, активированное частичное тромбопластиновое время — 26 сек, международное нормализованное отношение — 1,39: фибриноген А — 3,7; Д-димер — 200.

Электрокардиография: частота сердечных сокращений — 65 уд/мин. Синусовый ритм. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

ЭНМГ: ЭНМГ-признаки первично демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон нервов ВК и НК по полиневритическому типу, восходящего характера.

КТ головного мозга: КТ-признаки заместительного расширения внутренних и наружных ликворных пространств.

Пациенту был выставлен диагноз: «Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, с тетрапарезом более выраженным в НК, сенситив-

ной атаксией, бульбарным синдромом. Прогрессирующее течение.

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19 (вирус идентифицирован (МКБ 10: U07.1)). Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония вирусно-бактериальной этиологии КТ-1, реконвалесцент».

Получал лечение: прон-позиция, оксигенация, Коронавир, парацетамол, индапамид, Энциклум®, омепразол, надропарин кальция, фуросемид, эналаприл, плазмоферез, витамины группы В, Прозерин, пентоксифиллин, бисопролол, индапамид, пирамидат, Мексидол®, Ксарелто® (10 мг), Тиолипон.

На фоне проведенного лечения, а именно патогенетической терапии острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, пациенту было проведено пять сеансов плазмафереза, состояние больного улучшилось. У пациента разрешился тетрапарез до 4 баллов в НК, в руках сила восстановилась полностью, бульбарный синдром практически восстановился полностью. Пациент себя обслуживает самостоятельно, не попрощивается при глотании. Даны рекомендации при выписке на дом.

**Обсуждение клинических случаев.** В Европе был проведен анализ 73 пациентов с СГБ в возрасте от 55 до 94 лет, причем важно заметить, что среди пациентов преобладали мужчины (68,5%) [4, 6, 7, 9]. У большинства пациентов наблюдалась респираторные и/или системные симптомы, а после COVID-19 развивались проявления СГБ. Распределения клинических вариантов и электрофизиологических подтипов напоминают распределения классического СГБ с более высокой распространенностью классической сенсомоторной формы и острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, хотя также сообщалось о редких вариантах, таких как синдром Миллера Фишера [4, 6, 7, 9].

Среди наших же пациентов возраст развития заболевания был в диапазоне от 47 лет до 61 года, что соответствует среднему возрасту пациентов в известных публикациях. Более того, по данным литературы выявлена высокая распространенность СГБ у мужчин по сравнению с женщинами. Это открытие может также отражать гендерную эпидемиологию SARS-CoV-2 [6]. В этом отношении у мужчин обычно наблюдается более тяжелое течение COVID-19 по сравнению с женщинами, что связано с более короткой продолжительностью жизни или более высокими уровнями циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), клеточного рецептора [4, 6, 7]. Среди наших пяти случаев распределение по полу было следующим: 3 мужчины и 2 женщины.

В собственных клинических случаях неврологические симптомы развивались через определенное количество дней после COVID-19 (в среднем — 14 дней). Эта особенность, а также часто отрицательный мауз из носоглотки в дебюте СГБ и эффективность на фоне проведенного плазмафереза свидетельствуют о постинфекционном иммуноопосредованном механизме развития СГБ.

Тем не менее в этом контексте массовое высвобождение цитокинов при COVID-19 может также способствовать усилинию дезиммунного процесса, лежащего в основе СГБ.

Среди наших пациентов наиболее распространенным клиническим проявлением был тетрапарез, распределение клинических вариантов напоминают таковые при классическом СГБ, подтверждая пре-

обладание острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии и сенсомоторного синдрома.

#### Выводы:

1. Во всех приведенных нами клинических случаях у пациентов имелось ассоциированное с U07.1 COVID-19 поражение ПНС в виде аксонально-демиелинизирующей полинейропатии. Безусловно, на состояние ПНС влияют гипоксемия, метаболические и электролитные нарушения, прием глюкокортикоидов, нарушения микроциркуляции в виде синдрома сосудистой эндотелиальной дисфункции с гиперкоагуляцией. Однако, учитывая факт развития полинейропатии в дебюте заболевания U07.1 COVID-19, с большой долей вероятности можно предположить аутоиммунный механизм развития данного состояния. В пользу данного предположения говорит факт положительной динамики заболевания на фоне лечения плазмаферезом [10].

2. Описанное на ЭНМГ поражение аксонов носит, скорее всего, вторичный характер, что обусловлено местным воспалением и, как следствие, нарушением микроциркуляции. Периферический и системный ДВС синдром усугубляют клиническую ситуацию, имеющиеся вторичные факторы инфекции. Известно, что СГБ имеет аутоиммунную природу и развивается на фоне перенесенных острых респираторных вирусных инфекций, вакцинаций (в том числе — от U07.1 COVID-19), переохлаждения или переутомления. Столь высокий процент развития демиелинизирующих полинейропатий, в свою очередь, подтверждает высокую иммуногенность вируса SARS-CoV-2.

3. Пациенты с полинейропатией могут поступать по само обращению, из диагностического центра, ОКБ, стационаров города и области (ЦРБ). Безусловно, каждый случай клинически уникален, но нам удалось выявить общие отличительные черты. Диагностическая настороженность — как при само обращении, так и в стационарах — тщательно исследовать не только ЦНС, но и ПНС, а также двигательную активность ВК и НК в стационарах города и области. Диагностически необходимый минимум обследования: ПЦР-диагностика, общий анализ крови и мочи, биохимические показатели, характеризующие состояние и функцию почек (мочевина, креатинин), печени (АсАТ, АлАТ, билирубин, щелочная фосфатаза), поджелудочной железы (амилаза крови и мочи).

**Заключение.** Итак, U07.1 COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, — совершенно новая для нас инфекция, исследований которой в настоящее время еще не достаточно. Но с течением времени накопленный фактический материал, выявленные необычные клинические случаи позволяют глубже понять этиопатогенез и клиническую картину заболевания, системно выделить поражение ЦНС и ПНС, определить необходимый и достаточный комплекс лабораторных и инструментальных методов, а также биохимических исследований, систематизировать и предложить классификацию и графологическую структуру блоков возникающих сдвигов в гомеостазе внутренней среды организма.

Все это позволит разработать индивидуально целостное комплексное лечение с учетом степени

поражения ЦНС и ПНС, двигательных изменений ВК и НК. Представленные нами личные клинические наблюдения являются скромным вкладом в накопление общей базы данных особенностей лечения данного контингента больных.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 14 (27.12.2021). URL: [https://static-0.minsdrav.gov.ru/system/attachements/attaches/000/059/041/original/VMP\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minsdrav.gov.ru/system/attachements/attaches/000/059/041/original/VMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) (30 Dec 2021). Russian (Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021)). URL: [https://static-0.minsdrav.gov.ru/system/attachements/attaches/000/059/041/original/BMP\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minsdrav.gov.ru/system/attachements/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) (дата обращения: 30.12.2021).
2. Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2020; 120 (6): 7–16. Russian (Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2020; 120 (6): 7–16). DOI: 10.17116/jneuro20201200617.
3. Kolokolov OV, Salina EA, Yudina VV, et al. Infections, pandemics and sleep disorders. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues 2021; 121 (4-2): 68–74. Russian (Колоколов О.В., Салина Е.А., Юдина В.В. и др. Инфекции, пандемии и нарушения сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски 2021; 121 (4-2): 68–74). DOI: 10.17116/jneuro202112104268.
4. Pérez CA. Looking ahead: The risk of neurologic complications due to COVID-19. Neurology: Clinical Practice 2020; 10 (4): 371–4. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000836.
5. Bondar SA, Maslyansky AL, Smirnova AYu, et al. Guillain — Barré syndrome and COVID-19: clinical observations. Russian Medical Journal 2021; (5): 60–4. Russian (Бондарь С.А., Маслянский А.Л., Смирнова А.Ю. и др. Синдром Гийена — Барре и COVID-19: клинические наблюдения. РМЖ 2021; (5): 60–4).
6. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain — Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. J Neurol 2021; 268 (4): 1133–70. DOI: 10.1007/s00415-020-10124-x.
7. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain — Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet 2020; 19 (5): 383–4. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
8. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology 2020; 95 (5): 601–5. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009619.
9. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. Neurology 2020; 95 (5): 221–3. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009700.
10. Zolotykh DI, Ulyanova OV, Shevchenko DS, et al. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy as a neurological complication of COVID-19. Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye 2021; (86): 24–9. Russian (Золотых Д.И., Ульянова О.В., Шевченко Д.С. и др. Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия как неврологическое осложнение COVID-19. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья 2021; (86): 24–9).

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВЫЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ U07.1 COVID-19

**О. В. Ульянова** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, доцент кафедры неврологии, кандидат медицинских наук; **Н. А. Ермоленко** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии, доктор медицинских наук; **А. А. Дудина** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, ассистент кафедры неврологии, кандидат медицинских наук; **В. В. Белинская** — БУЗ ВО «Воронежская городская больница скорой медицинской помощи № 1», заведующая нейрососудистым отделением, кандидат медицинских наук; **Н. П. Головина** — БУЗ ВО «Воронежская городская больница скорой медицинской помощи № 1», врач-невролог; **С. В. Артёмов** — БУЗ ВО «Воронежская областная больница № 1», врач-невролог; **И. Ч. Лихачева-Хачапуридзе** — заместитель главного врача по организационно-методической работе ООО «Центр культуры здоровья», кандидат медицинских наук.

### NEUROLOGICAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION U07.1 COVID-19

**O. V. Ulyanova** — Voronezh State Medical University n. a. N. N. Burdenko, Assistant Professor of the Department of Neurology, PhD; **N. A. Ermolenko** — Voronezh State Medical University n. a. N. N. Burdenko, Head of the Department of Neurology, DSc, **A. A. Dudina** — Voronezh State Medical University n. a. N. N. Burdenko, Instructor of the Department of Neurology, PhD; **V. V. Belinskaya** — Voronezh City Emergency Hospital № 1, Head of the Division for Neurovascular, PhD; **N. P. Golovina** — Voronezh City Emergency Hospital № 1, Neurologist; **S. V. Artymov** — Voronezh Regional Hospital № 1, Neurologist; **I. Ch. Likhacheva-Khachapuriidze** — Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work of the LLC "Health Culture Center", PhD.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Ульянова О.В., Ермоленко Н.А., Дудина А.А., Белинская В.В., Головина Н.П., Артёмов С.В., Лихачева-Хачапуридзе И.Ч.** Неврологические осложнения, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией U07.1 COVID-19. Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 150–155.

Вирус SARS-CoV-2 поражает легочную ткань, сосуды сердца, головного мозга (ГМ), периферическую и центральную нервную систему. Происходит снижение иммунитета, а при поражении почек, селезенки, печени и поджелудочной железы возникает синдром полиорганной недостаточности. При поражении околоносовых пазух возможно развитие фронтита, сфеноидита, этмоидита с последующим мощным некрозом тканей головы и шеи, развитием абсцесса ГМ. Рассматривается собственное клиническое наблюдение пациентки М., 42 лет, с диагнозом: «Абсцесс ГМ в базальных отделах лобных долей. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА). Новая коронавирусная инфекция U07.1 COVID-19, тяжелая форма. Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония. Двусторонний фронтит, этмоидит, правосторонний гайморит, правосторонний сфеноидит». Данный клинический случай обращает на себя внимание тем, что сочетание указанной патологии привело к грозным осложнениям: тромбозу правой внутренней сонной артерии (ВСА); мукормикозу костей носа, тромбозу кавернозного синуса. Констатированы поражения периферической нервной системы в виде множественной краинальной полинейропатии. Ишемический инсульт в бассейне левой СМА. Представленное наблюдение будет определенным вкладом в накопление данных и поможет при организации проведения основных и дополнительных исследований у неврологических пациентов с новой коронавирусной инфекцией U07.1 COVID-19.

**Ключевые слова:** абсцесс головного мозга, иммунитет, новая коронавирусная инфекция, полинейропатия, тромбоз кавернозного синуса.

**Ulyanova OV, Ermolenko NA, Dudina AA, Belinskaya VV, Golovina NP, Artymov SV, Likhacheva-Khachapuriidze ICh.** Neurological complications associated with novel coronavirus infection U07.1 COVID-19. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 150–155.

The SARS-CoV 2 virus infects lung tissue, blood vessels of the heart, brain (GM), peripheral and central nervous system. There is a decrease in immunity, and with damage to the kidneys, spleen, liver and pancreas, a syndrome of multiple organ failure occurs. With the defeat of the paranasal sinuses, the development of frontal sinusitis, sphenoiditis, ethmoiditis is possible, followed by powerful necrosis of the tissues of the head and neck, the development of an abscess of the brain. The author considers her own clinical observation of patient M., 42 years old, with a diagnosis: "BM abscess in the basal parts of the frontal lobes. Ischemic stroke in the basin of the left middle cerebral artery (MCA). Novel coronavirus infection U07.1 COVID-19, severe form. Community-acquired bilateral polysegmental viral-bacterial pneumonia. Bilateral frontal sinusitis, ethmoiditis, right-sided sinusitis, right-sided sphenoiditis. This clinical case draws attention to the fact that the combination of this pathology led to formidable complications: thrombosis of the right internal carotid artery (ICA); mucormycosis of the nasal bones, thrombosis of the cavernous sinus. Peripheral nervous system lesions in the form of multiple cranial polyneuropathy were stated. Ischemic stroke in the territory of the left MCA. The presented observation will be a definite contribution to the accumulation of data and will help in organizing basic and additional studies in neurological patients with a new coronavirus infection U07.1 COVID-19.

**Key words:** brain abscess, immunity, novel coronavirus infection, polyneuropathy, cavernous sinus thrombosis.

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция U07.1 COVID-19 характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью. До сих пор еще не совсем ясно, какие факторы риска провоцируют тяжелое течение заболевания и летальный исход. При анализе литературы замечено, что цереброваскулярные заболевания ухудшают течение U07.1 COVID-19 и уве-

личивают уровень летальности [1–4]. По-прежнему актуальной является необходимость выявления клинических и биологических предикторов тяжести течения и летальности, связанных с инфекцией COVID-19. Важно как можно раньше выявлять пациентов с тяжелом течением U07.1 COVID-19 и высокие риски развития летальных исходов у пациентов [5–7]. Течение и прогрессирование болезни COVID-19 в определенной мере напоминает тяжелый острый респираторный синдром с развитием

---

Ответственный автор — Ульянова Ольга Владимировна  
Тел.: +7 (910) 3463226  
E-mail: alatau08@mail.ru

иммунных нарушений и гипоксии, приводящих к поражению многих органов-мишеней: сердца, почек, ГМ, желудочно-кишечного тракта и других, что лежит в основе клинического ухудшения уже на второй неделе от начала заболевания и даже позже. При аутопсии патологические изменения разной степени тяжести и распространенности в легких были выявлены у всех умерших от COVID-19, однако отмечалось одновременное поражение других органов, которые в отдельных наблюдениях по своей тяжести преобладали над легочными изменениями [8–10].

В течении U07.1 COVID-19 выделяют несколько фаз: вирусная фаза, которая чаще всего протекает бессимптомно или в легкой форме у большинства (80%) пациентов. Патофизиологические механизмы, приводящие к минимальному заболеванию на этой начальной стадии, недостаточно известны. В оставшихся 20% случаев заболевание может протекать тяжело и/или критически. У большинства пациентов данной группы наблюдается фаза, характеризующаяся гиперреактивностью иммунной системы. Третья фаза соответствует состоянию гиперкоагуляции. На четвертой стадии происходит повреждение органа и его недостаточность [2, 4]. Появление автоспалительных/автоиммунных явлений у пациентов с COVID-19 требует внимания к разработке новых стратегий ведения жизнеугрожающих состояний у пациентов. У больных с COVID-19 сообщалось об антисфолипидном синдроме, аутоиммунной цитопении, синдроме Гийена — Барре и болезни Кавасаки, аутоиммунном энцефалите, гнойном менингоэнцефалите, тромбозе венозных синусов [1, 7]. Хронические сопутствующие заболевания, включая ожирение, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, респираторные заболевания, заболевания почек и злокачественные новообразования, являются клиническими факторами риска тяжелого или смертельного исхода, связанного с U07.1 COVID-19, причем ожирение является наиболее предикторно распространенным, а респираторное заболевание — наиболее важным прогностическим фактором. Знание этих факторов риска может помочь клиницистам лучше выявлять и управлять группами высокого риска [3, 5, 7, 8].

Цель — выявить типологические особенности и некоторые факторы риска неврологических осложнений у пациента на фоне новой коронавирусной инфекции U07.1 COVID-19 (на примере редкого и сложного клинического случая).

Получено письменное согласие от пациентки на публикацию данных из истории болезни.

**Описание клинического случая.** Пациентка М., 42 лет. Жалобы при поступлении на периодический сухой кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, потливость, повышение температуры до 38,9°C, головную боль, одышку, усиливающуюся при движении.

Анамнез заболевания: считает себя больной со 02.09.2021, когда поднялась температура до 39°C, на фоне высокой температуры появилась одышка. Вызвала бригаду скорой помощи, доставлена в приемное отделение БУЗ ВО ГКБ СМП №1. На основании жалоб, клинической картины, данных теста ПЦР (полимеразной цепной реакции) от 09.09.2021, данных дополнительных методов исследования поставлен диагноз: «Новая коронавирусная инфекция U07.1 COVID-19 (вirus идентифицирован ПЦР-

исследованием), тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТЗ».

Госпитализирована в отделение для больных с коронавирусной инфекцией. Сатурация 90% на воздухе, 96% при инсуффляции. Больной показана инсуффляция О<sub>2</sub> через кислородную маску. Получала противовирусную терапию, глюкокортикоиды, антикоагулянты. На фоне лечения соматическое состояние стало улучшаться, однако 29.09.2021 появились жалобы на нарушение зрения в правом глазу, невозможность открыть правый глаз, отек правого глаза.

В ковидном отделении осмотрена неврологом: в сознании. Речь сохранена, тихая. Зрачки D>S, реакция зрачков на свет (+) слева, справа отсутствует. Птоз справа, офтальмоплегия справа, легкий экзофталм справа. Лицо симметричное, язык по средней линии. Чувствительность на лице сохранена. Объем активных движений в верхних конечностях полный. Глубокие рефлексы D=S. Патологических стопных знаков нет. Чувствительность сохранена. Координаторные пробы выполняет с промахиванием. Менингеальных знаков нет. Пациентке был поставлен диагноз: «Тромбоз кавернозного синуса». Начата инфузционная терапия гепарином натрия через инфузомат в дозе 30000 ЕД внутривенно капельно.

30.09.2022 при получении отрицательного ПЦР-теста на COVID-19, пациентка была переведена в неврологическое отделение.

В отделении у пациентки появились жалобы на невозможность закрыть левый глаз, асимметрию лица, поперхивание при глотании, слабость в нижних конечностях. Образовались язвочки на переносице справа, поражение кожи, болезненность, онемение, чувство распирания в данной области.

При осмотре выявлено: правая половина лица гиперемирована, отечна. На коже лица, в области спинки носа справа язва округлой формы с серозно-гнойным содержимым, корочкой смешанного характера. В процессе наблюдения произошло расплавление и отторжение некротических масс в области переносицы справа (рис. 1).

В неврологическом статусе выявлены следующие изменения: в сознании. Речь сохранена, тихая. Зрачки D>S, реакция зрачков на свет (+) слева, справа отсутствует. Птоз справа, офтальмоплегия справа, легкий экзофталм справа. Лицо асимметричное за счет S, глаз слева не зажмуривает,



Рис. 1. Офтальмоплегия правого глазного яблока у пациентки М., 42 лет

складки на лбу не собирает. Язык по средней линии. Гипестезия по I и II ветвям тройничного нерва. Объем активных движений в верхних конечностях полный. Нижний парез со снижением мышечной силы до 4 баллов в проксимальных отделах нижних конечностей. Глубокие рефлексы D=S с рук, низкие, с ног ахиллловы отсутствуют. Гипестезия в зоне иннервации латерального кожного нерва бедра с двух сторон. Координаторные пробы — с промахиванием. Менингеальных знаков нет.

Проведены следующие обследования: компьютерная томография (КТ) ГМ от 23.09.2021: патологии ГМ не выявлено. Однако при проведении КТ ГМ от 01.10.2021 зарегистрированы следующие изменения: инфильтративные изменения над орбитой справа; правосторонний фронтит. На контрольной КТ ГМ после операции выявлен отек в лобных долях ГМ. Состояние после костно-пластической трепанации черепа лобной области. Деструкция носовых раковин справа и носовой перегородки.

При проведении ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов у пациентки выявлен тромбоз правой ВСА с наличием реверсирующего кровотока в проксимальной части ВСА. Кровоток по наружной сонной артерии компенсаторно усилен до 95 %.

Для уточнения характера изменений и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения больной проведено КТ артерий ГМ от 28.10.2021: тромбоз экстрави и интракраниального отделов правой ВСА (до офтальмического сегмента). Асимметрия поперечных, сигмовидных синусов и яремных вен. Участок изменений в лобных долях с обеих сторон (вероятно, зона формирующегося глиоза).

По телемедицинской конференции от 09.11.2021 проведена консультация сосудистого хирурга: окклюзия ВСА справа. Даны рекомендации — продолжить консервативное лечение в условиях неврологического отделения.

07.10.2021 при появлении жалоб на слабость в нижних конечностях больной провели электронейромиографию верхних и нижних конечностей, были выявлены следующие симптомы: аксонально-демиелинизирующую поражения сенсорных нервов в дистальных отделах нижних и верхних конечностей по полиневритическому типу. Сохраняются аксональные поражения малоберцовых нервов с обеих сторон, срединных и локтевых нервов с обеих сторон, ветвей лицевого нерва. Отмечаются в сравнении от 04.10.2021 признаки аксонально-демиелинизирующего поражения моторных нервов нижних конечностей по полиневритическому типу.

КТ органов грудной клетки 07.10.2021 может соответствовать двусторонней полисегментарной пневмонии, средняя/высокая степень вероятность COVID-19, КТ — 2, степень тяжести в развитии.

Магнитно-резонансная томография ГМ от 03.10.2021: признаки энцефалита, с поражением базальных отделов лобных долей, правосторонний экзофталм на фоне отека клетчатки орбиты (рис. 2, 3).

Магнитно-резонансная томография ГМ с контрастированием 07.10.2021: признаки тромбоза правой ВСА. МР-картина с учетом сигнальных характеристик не исключает контактных септических парасагиттальных изменений обеих лобных долей. Выраженная инфильтрация орбитальной и параорбитальной клетчаток справа, правосторонний экзофталм. Инфильтративно-эксудативный правосторонний пансиунит.

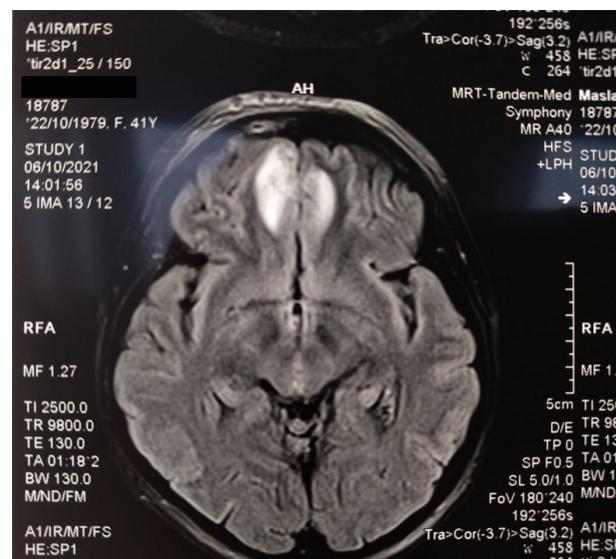


Рис. 2. Признаки энцефалита у пациентки М., 42 лет, по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга

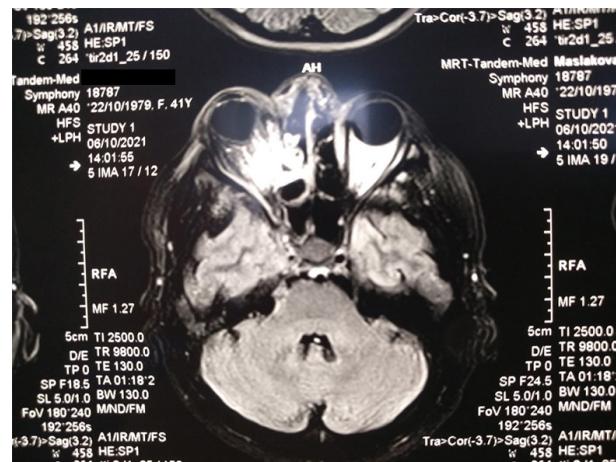


Рис. 3. Отек клетчатки орбиты справа у пациентки М., 42 лет

Магнитно-резонансная томография ГМ с контрастированием 03.11.2021: состояние после оперативного лечения. МР-картина патологического субстрата в решетчатой, верхнечелюстной и основной пазухах (с тотальным их заполнением справа). Правосторонняя инфильтрация орбитальной и параорбитальной клетчаток, утолщение прямой и внутренней мышц глаза. МР-признаки тромбирования правой ВСА, не исключено тромбирование правой глазной вены, лакунарного инсульта правой лобной доли (поздний подострый период, бассейн СМА).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки гепатомегалии. Диффузных изменений печени, поджелудочной железы, микролитов почек.

Эхокардиограмма от 23.09.2021: размеры сердца в пределах нормы, общая сократимость миокарда удовлетворительная. Фракция выброса — 60%, регургитация митрального клапана I степени. Свободной жидкости в плевральной полости и перикарде не выявлено. Бактериатез не выявлено.

Консультация офтальмолога: OD — синдром верхней глазничной щели. Реактивный отек век. Тромбоз кавернозного синуса.

Консультация дерматолога: некроз кожи спинки носа справа.

Консультация эндокринолога: сахарный диабет II типа, целевой уровень HbA1C ≤ 6,5%, впервые выявленный, миокардиодистрофия. Ожирение III степени.

Люмбальная пункция от 01.10.2021: лейкоцитов — 3 в 1 мкл, эритроцитов — 40 в 1 мкл, белок — 0,033г/л, глюкоза — 5,7 ммоль/л, билирубин — отрицательно.

Кислотно-щелочное состояние: pH — 7,39; PCO<sub>2</sub> 48,4 mmHg, PO<sub>2</sub> — 19 mmHg, натрий — 123,9 ммоль/л, калий — 3,64 ммоль/л, Ca — 0,68 ммоль/л.

Шкала Mini-Mental State Examination: 25 баллов, что соответствует преддементным когнитивным нарушениям.

11.10.2021 выполнена бифронтальная костно-пластика трепанация черепа, удаление абсцесса ГМ в базальных отделах лобных долей, краинализация лобных пазух.

Таким образом, на основании данных анамнеза, неврологического статуса, дополнительных методов исследования пациентке был выставлен диагноз:

Основной: «1. Абсцесс головного мозга в базальных отделах лобных долей. Состояние после костно-пластика трепанации черепа в лобной области (от 11.10.2021).

2. Новая коронавирусная инфекция U07.1 COVID-19 (подтвержденная ПЦР-исследованием), тяжелая форма. Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония. КТЗ.

3. Двусторонний фронтит, этмоидит, правосторонний гайморит, правосторонний сфеноидит».

Осложнения: «Тромбоз правой ВСА. Мукормикоз костей носа. ОД — синдром верхней глазничной щели. Реактивный отек век. Тромбоз кавернозного синуса. Поражения периферической нервной системы в виде множественной краинальной полинейропатии и низким легким парапарезом с чувствительными расстройствами по полиневритическому типу. Ишемический инсульт в бассейне левой СМА, лакунарный подтип, в поздней подострой стадии (диагноз выставлен по МРТ ГМ).

Фоновые заболевания: «Сахарный диабет II типа, целевой уровень HbA1C — 6,5%, впервые выявленный. Миокардиодистрофия. Ожирение III степени. Гипертоническая болезнь II степени, риск ССО 3, ХСН I.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит.

В стационаре пациентка провела 81 койко-день и покинула его самостоятельно. На данный момент она проходит лечение у ЛОР врачей БУЗ ВОКБ №1 по поводу мукормикоза костей носа (рис. 4).

В неврологическом статусе при выписке: в сознании. Пациентка активна, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Речь сохранена. Зрачки D>S, реакция зрачков на свет (+) слева, справа отсутствует. Птоз справа, офтальмоплегия справа, легкий экзофтальм справа. Лицо слегка асимметричное за счет левой половины, глаз слева зажмуривает, складки на лбу собирает. Язык по средней линии. Объем активных движений в верхних и нижних конечностях полный. Глубокие рефлексы D=S. Гипестезия в зоне иннервации латерального кожного нерва бедра с обеих сторон. Координаторные пробы — с промахиванием. Менингеальных знаков нет.

**Обсуждение.** Инфекция COVID-19 связана с дисрегуляцией иммунного ответа, постоянным воспалением и развитием аутоантител *de novo*. Организм человека обладает как врожденным, так и адаптив-

ным иммунным ответом на распознавание и устранение чужеродных патогенов. Развитие клинической картины, тяжесть заболевания и прогрессирование после COVID-19 могут отличаться в зависимости от неоптимального или неограниченного иммунного ответа. Имеются сообщения об аутоиммунной гемолитической анемии, системной красной волчанке и ревматоидном артрите после инфекции COVID-19. Зарубежными коллегами была предложена разработка «перекрестка» аутоиммунитета/автовоспаления, связанного с патогенезом COVID-19 [1, 2, 3, 9]. Врожденный иммунитет является первой линией защиты клеток-хозяев от вирусной инфекции. Особенности этой реакции вызывают неспецифические иммунные реакции, определяющие исход инфекции и гетерогенные клинические фенотипы. Было обнаружено, что врожденных защитных механизмов достаточно для контроля инфекции SARS-CoV, в отсутствие CD4<sup>+</sup> T-клеток, CD8<sup>+</sup> T-клеток и антител [2, 4, 7, 9].

Фактически реакция на SARS-CoV, как сообщается, проходит в основном за счет врожденной воспалительной реакции, а не специфического адаптивного иммунного ответа, возможно, из-за отсутствия активности цитокинов. Тем не менее с течением времени вирусы эволюционировали, чтобы либо уклоняться от врожденных иммунных реакций, либо инактивировать их, либо приводить к гиперактивации воспалительной реакции. SARS-CoV представляют собой одноцепочечные РНК- (оцРНК-) вирусы, которые стимулируют врожденный иммунный ответ чрезмерно по сравнению с другими вирусами, такими как грипп [1, 2, 4, 7].

Однако кардинальным отличием являются развитие микроangiопатии и гиперкоагуляционного синдрома с тромбозами и тромбоэмболиями, а также



Рис. 4. Последствия мукормикоза у пациентки М., 42 лет, перенесшей U07.1 COVID-19

повреждение органов иммунной системы. Прогрессирование COVID-19 также связывают с постоянным снижением доли лимфоцитов и значительным повышением числа нейтрофилов в крови. Кроме того, в сыворотке крови повышаются уровни маркеров воспаления: С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина. Несомненная роль гиперергической иммунной реакции на SARS-CoV-2 у части больных, что обуславливает бурное развитие иммунной воспалительной реакции, выраженного синдрома системной воспалительной реакции, с тяжелой альтерацией ткани легких в виде диффузного альвеолярного повреждения, а также сосудистого русла, других органов, с развитием картины септического шока [1, 4, 5].

По данным литературы, наличие коморбидной патологии у пациентов приводит к тяжелому течению U07.1 COVID-19. Зарубежными и отечественными исследованиями также подтверждено, что наличие сахарного диабета и цереброваскулярной патологии в несколько раз утяжеляет течение U07.1 COVID-19, а в ряде случаев может привести и к летальному исходу [1–3, 5].

На примере нашего клинического случая мы видим у пациентки М., 42 лет, многоуровневое поражение центральной нервной системы: энцефалит с формированием абсцесса ГМ, тромбоз кавернозного синуса, ишемический инсульт в бассейне левой СМА. Поражение периферической нервной системы в виде множественной краиальной полинейропатии и нижним легким парапарезом с чувствительными расстройствами по полиневритическому типу. Помимо этого, структуры носа пострадали от мукомикоза. Но, несмотря на множественное поражение органов и систем, пациентке удалось спастись.

Факторами риска развития тяжелого течения и осложнений U07.1 COVID-19 в данном случае явились впервые выявленный у больной сахарный диабет и ожирение III степени. Нами было замечено, что у большинства пациентов молодого и среднего возрастов после перенесенной новой коронавирусной инфекции был диагностирован впервые выявленный сахарный диабет, и, как правило, он не был связан с использованием больших доз глюкокортикоидов. На фоне сниженного иммунитета присоединился COVID-19, который и вызвал многочисленные поражения органов и систем.

Пациентка была выпisана домой под наблюдение врачей поликлиники со стандартными рекомендациями о здоровом образе жизни и оптимальном рациональном питании [10] с обязательным употреблением следующих продуктов: минеральной воды «Ессентуки №4», зеленого чая (повышающего иммунитет и снижающего воспаление); красной свеклы (природный полисорб) [10]; болгарского перца, щавеля, лимона, квашеной капусты (источников витамина С); семян льна и льняного масла (по 1 столовой ложке в день) и оливков — источников омега-3, мононенасыщенных жирных кислот, сквалена, витаминов Е и К; янтарной кислоты (по 1 таблетке — 3 раза в день во время еды) или лимонтара; брокколи, шпината, цветной и брюссельской капусты, морской капусты (содержащей необходимое количество йода), моркови, миндаля — источников витамина В<sub>17</sub> (3–4 зернышка в день, размоченных в воде); редиса и репы, брюквы; петрушки, сельдерея, укропа, шпината; ягод (абрикоса, клюквы, клубники, малины, персиков, сливы, шиповника — отвара в термосе); лука и чеснока (селена); имбиря (в чай); растиорпши, топинамбура (земляной груши — источника витаминов группы

В и инулина); куркумы, аевита, изюма, кунжута, печеня трески, чечевицы, орехов грецких, хлорофилла, спирулины, твердых и мягких сыров, творога [10]. Употребление именно этих продуктов мы считаем обязательным элементом лечения и реабилитации.

#### Выводы:

1. Во время лечения в стационаре пациентка с тяжелой соматической патологией наблюдалась мультидисциплинарной бригадой врачей в составе невролога, нейрохирурга, челюстно-лицевого хирурга, ЛОР-врача, эндокринолога. В зависимости от имеющейся патологии у пациентов в состав мультидисциплинарной бригады врачей дополнительно могут входить врачи и других специальностей.

2. При соблюдении даже этих канонов у пациентки с сахарным диабетом II типа, миокардиодистрофией, ожирением III степени, гипертонической болезнью II степени на фоне новой коронавирусной инфекции U07.1 COVID-19 (подтвержденной ПЦР-исследованием) тяжелой формы развилась внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония. Снижение иммунитета привело к таким грозным осложнениям, как двусторонний фронтит, этмоидит, правосторонний гайморит, правосторонний сphenoidит, мукомикоз костей носа, тромбоз кавернозного синуса, тромбоз правой ВСА. Выявлены поражения периферической нервной системы в виде множественной краиальной полинейропатии. Диагностирован ишемический инсульт в бассейне левой СМА, лакунарный подтип, в поздней подострой стадии. Применение комплексного лечения в условиях реанимации позволило пациентке выжить и успешно продолжить лечение амбулаторно.

3. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции пациенты при наличии сахарного диабета, ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы входят в отдельную группу риска. Клинически сложные пациенты должны в обязательном порядке наблюдатьсь врачами поликлиники, соблюдать тщательно весь комплекс профилактических назначений, вести здоровый образ жизни и придерживаться правильного рационального питания.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun* 2020; 114: 102506. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102506.
2. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 47–56. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.
3. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke* 2020; 15 (4): 385–9. DOI: 10.1177/1747493020921664.
4. Belopasov VV, Yashu Ya, Samoylova EM, Baklaushev VP. Damage to the nervous system in COVID-19. *Clinical Practice* 2020; 11 (2): 60–80. Russian (Белопасов В. В., Яшу Я., Самойлова Е. М., Баклаушев В. П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика 2020; 11 (2): 60–80). DOI: 10.17816/clinpract34851.
5. Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2020; 120 (6): 7–16. Russian (Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Бойко А. Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной

системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020; 120 (6): 7–16). DOI: 10.17116/jnevro20201200617.

6. Kutashov VA, Ulyanova OV. A rare neurological disease that leads to cerebrovascular accident. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (1): 360–3. Russian (Куташов В.А., Ульянова О.В. Редкое неврологическое заболевание, приводящее к нарушению мозгового кровообращения. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (1): 360–3).

7. Ulyanova OV, Sharova IV, Chevychalov SF. New coronavirus infection (COVID-19) as a cerebrovascular risk factor. Scientific and medical bulletin of the Central Chernozem region. 2021; (86): 50–5. Russian (Ульянова О.В., Шарова И.В., Чевычалов С.Ф. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) как фактор цереброваскулярных рисков. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья 2021; (86): 50–5).

8. Kolokolov OV, Salina EA, Yudina VV, et al. Infections, pandemics and sleep disorders. S.S. Korsakov Journal of

Neurology and Psychiatry. Special issues 2021; 121 (4-2): 68–74. Russian (Колоколов О.В., Салина Е.А., Юдина В.В. и др. Инфекции, пандемии и нарушения сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2021; 121 (4-2): 68–74). DOI: 10.17116/jnevro202112104268.

9. Jha NK, Ojha S, Jha SK, et al. Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: A review on neurological impairments and manifestations. J Mol Neurosci 2021; 71 (11): 2192–2209. DOI: 10.1007/s12031-020-01767-6.

10. Maleev YuV, Ulyanova OV. The basis for prevention of all diseases hoe rational diet. In: Modern medicine, new approaches and current research: collection of materials of the international scientific and practical conference. Grozny: Publishing House of the Chechen State University, 2020; p. 480–8. Russian (Малеев Ю.В., Ульянова О.В. Основа профилактики всех заболеваний — рациональное питание. В кн.: Современная медицина новые подходы и актуальные исследования: сб. материалов междунар. науч.-практ. конференции. Грозный: Изд-во Чечен. гос. ун-та, 2020; с. 480–8). DOI: 10.36684/33-2020-1-480-488.

УДК 616.8-091.818

Обзор

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

**С.А. Шпилева** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии;  
**В.А. Калинин** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, доктор медицинских наук; **И.Е. Повереннова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **С.П. Наталевич** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии.

## GENETIC ASPECTS OF PARKINSON'S DISEASE

**S.A. Shpileva** — Samara State Medical University, Post-graduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery; **V.A. Kalinin** — Samara State Medical University, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, DSc; **I.E. Poverennova** — Samara State Medical University, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, DSc; **S.P. Natalevich** — Samara State Medical University, Post-graduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Шпилева С.А., Калинин В.А., Повереннова И.Е., Наталевич С.П. Генетические аспекты болезни Паркинсона.** Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 155–159.

**Цель:** анализ генетических мутаций у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Для реализации поставленной цели изучены статьи и диссертационные исследования российских авторов, а также зарубежные литературные источники, размещенные в научных базах данных, таких как PubMed и Medscape. Список литературы состоит из 25 научных работ, изданных с 2015 по 2022 г. В результате обобщения и систематизации данных выявлено: мутации в различных локусах генов приводят к разным клиническим фенотипам болезни Паркинсона, что может помочь спрогнозировать течение заболевания. Установлено, что мутация в гене GBA является наиболее часто встречающимся генетическим дефектом в российской популяции. Определение генетических мутаций, вызывающих болезнь Паркинсона, в реальной клинической практике позволит на премоторной стадии поставить диагноз и начинать лечение заболевания, особенно у людей с отягощенным семейным анамнезом.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, GBA, LRRK2, SNCA, Parkin.

**Shpileva SA, Kalinin VA, Poverennova IE, Natalevich SP. Genetic aspects of Parkinson's disease.** Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 155–159.

**Objective:** to analyze of genetic mutations in patients suffering from Parkinson's disease. To achieve this objective, domestic articles and dissertations were studied, as well as foreign literary sources placed in scientific databases such as PubMed and Medscape. The list of references consists of 25 scientific researches published from 2015 to 2022. In a result of generalization and systematization of the data, it was found that mutations in different gene loci lead to different clinical phenotypes of Parkinson's disease, which can help predict the course of the disease. It was also determined that the mutation in the GBA gene is the most common genetic defect in the Russian population. Determination of genetic mutations that cause Parkinson's disease in real clinical practice will allow diagnosis and treatment of the disease at the premotor stage, especially in people with a burdened family history.

**Key words:** Parkinson's disease, GBA, LRRK2, SNCA, Parkin.

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности после болезни Альцгеймера нейродегенеративным заболеванием. Во всем мире за последние 20 лет количество пациентов с БП возросло примерно в 2,5 раза. Поскольку возраст — определяющий фактор риска возникновения заболевания, прогнозируется, что распространенность БП будет продолжать увеличиваться [1]. При анализе данного показателя в разных странах мира выявлено, что наибольшая распространенность отмечается в Северной Америке, Австралии и в некоторых странах Западной Европы. Это может объясняться высокой продолжительностью жизни в этих странах [2].

Важную роль для прогноза выживаемости пациента играет возраст начала болезни: при дебюте заболевания до 66 лет он составляет 21 год у мужчин и 31 год у женщин, а при дебюте старше 66 лет — 6 и 9 лет соответственно. Доказано также, что мужской пол является фактором риска возникновения БП [2].

Наличие БП у одного близкого родственника повышает риск возникновения заболевания в 2–2,5 раза, а при наличии двух больных родственников данный показатель становится в 5 раз выше. Вероятность возникновения симптомов БП у одного из монозиготных близнецов при наличии заболевания у второго составляет 55%, у дизиготных близнецов — 18%. Четкое отслеживание семейной отягощенности может быть затруднено при рецессивном наследовании, низкой пенетрантности гена, при гибели пациента до развития клинических проявлений БП [3].

Целью данного обзора является анализ генетических мутаций у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Проанализированы статьи и докторские исследования российских авторов, а также зарубежные литературные источники, размещенные в научных базах данных, таких как PubMed и Medscape. Библиографический список состоит из 25 научных работ (с 2015 по 2022 г.). Отбор научных данных для обзора производился на основании результатов генетических исследований при различных вариантах течения БП. Основными способами оценки результатов, опубликованных в статьях, являлись сопоставления клинических особенностей БП с выявленными мутациями.

Болезнь Паркинсона характеризуется агрегацией телец Леви, содержащих  $\alpha$ -синуклеин, в центральной и периферической нервной системе. Данные изменения приводят к дофаминергической недостаточности, наиболее выраженной в черной субстанции [4]. Заболевание проявляется двигательными симптомами, формирующими классическую картину заболевания, а также рядом немоторных симптомов: аносмиией, запором, расстройством поведения во сне в фазе быстрых движений глаз, когнитивными нарушениями и другими, причем некоторые немоторные симптомы предшествуют моторным, что доказывается гистологическими исследованиями: отложение телец Леви начинается в нижних структурах ствола мозга и обонятельных луковицах [5].

Возникновение БП — результат взаимодействия нескольких факторов: генетического, возрастного и окружающей среды [6]. За последние десятилетия было выявлено множество вариантов генов, которые в значительной степени влияют на возникновение и течение БП, и в том числе семейный паркинсонизм:

SNCA, LRRK2, Parkin, PINK1, DJ1, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, UCHL1, GIGYF2, HTRA2 и EIF4G1 и другие. Кроме того, было доказано, что мутации в шести генах становятся факторами риска спорадической БП: GBA, MAPT, BST1, PARK16, GAK и HLA [7]. Мутации в указанных генах изменяют митохондриальные процессы, приводящие к протеолизу, аутофагии и окислительному стрессу. Роль этих белков в идиопатической БП является областью активного изучения и, по-видимому, объектом новых терапевтических стратегий [8]. Развитие генетических методов диагностики БП с внедрением их в реальную клиническую практику позволит начать своевременное лечение, поможет спрогнозировать и модифицировать течение болезни, а также определить риски возникновения таковой у людей с отягощенным семейным анамнезом по БП [9].

Наследование по моногенному аутосомному типу при БП встречается в 20% случаев и связано с мутацией в 22 генетических локусах [10]. Мутации в генах SNCA (PARK1, 4q21, 4q23), LRRK2 (PARK8, 12p12), UCH-L1 (PARK5, 4p14), SPN (PARK3, 2p13), HTRA2 (PARK13, 2p12), VPS35 (PARK17, 16q11.2), EIF4G1 (PARK18, 3q27.1), DNAJC13 (PARK21, 3q22.1) имеют аутосомно-доминантный тип наследования. Мутации в генах PRKN (PARK2, 6q25.2–27), PINK1 (PARK6, 1p35-p36), DJ-1 (PARK7, 1p36.23), ATP13A2 (PARK9, 1p36.13), PLA2G6 (PARK14, 22q13.1), FBXO7 (PARK15, 22q12-q13), DNAJC6 (PARK19, 1p31.3), SYNJ1 (PARK20, 21q22.11) определяют аутосомно-рецессивный тип наследования [11, 12].

Одной из первых была определена мутация в гене SNCA (локус PARK1, хромосомы 4q21 и 4q23), отвечающем за белок  $\alpha$ -синуклеин. Данный белок содержит 140 аминокислот, имеет тенденцию к  $\alpha$ -спиральной укладке, при определенных условиях образует агрегаты. Функция белка  $\alpha$ -синуклеина — участие в везикулярном транспорте в пресинаптических окончаниях нигростриарных клеток и хранение дофамина. В случае мутации происходит агрегация белка и формирование телец Леви в нигральных нейронах, которые обладают нейротоксичностью и имеют прионные свойства. Данная мутация связана с аутосомно-доминантным типом наследования [10, 13]. Мутации в гене SNCA представлены в виде точечных мутаций и в виде мультиплексаций (дупликации и трипликации). Выделено семь миссенс-мутаций в SNCA, которые были описаны как причины семейной БП: A53T, A30P, E46K, H50Q, G51D, A53E и A53V. Экспериментальным путем было определено, что при E46K, H50Q и A53T отмечается большее количество включений  $\alpha$ -синуклеина, а при A30P, G51D и A53E выявляется снижение способности мутантного  $\alpha$ -синуклеина взаимодействовать с кислыми фосфолипидами [4]. Данные генетические дефекты, различающиеся по клиническим проявлениям, были описаны в разных семьях. Мутация A53T вызывает тяжелую форму БП с выраженной деменцией. Данная мутация встречалась в семьях из Греции, Италии, Кореи и Швеции. При мутации A30P, описанной в немецкой семье, заболевание начинается в более позднем возрасте и сопровождается легкой деменцией. Генетические дефекты A53E и G51D вызывают БП, имеющие черты, сходные с мультисистемной атрофией. При данных типах заболевание начинается в возрасте 40–45 лет. Мутации G51D была определена в одной семье из Великобритании. Клиническая картина, развивающаяся при мутации E46, имеет раннее начало и напоминает деменцию

Ответственный автор — Шпилева Светлана Александровна  
Тел.: +7 (927) 6122118  
E-mail: svetlana.shpileva1@yandex.ru

с тельцами Леви. Данная мутация была идентифицирована в испанской семье. Мутация H50Q характеризуется леводопа-чувствительным паркинсонизмом и деменцией [3, 4].

Мультиплекции гена SNCA представлены дупликациями и трипликациями. Частота данного типа мутаций возникает в 2% случаев всех семейных форм БП, они встречаются значительно чаще точечных мутаций. При дупликации возникает классический вариант БП с более выраженным когнитивными нарушениями, при трипликации развивается БП с ранним началом, а также более выраженным когнитивными и психиатрическими симптомами [11].

Мутация в гене LRRK2 (локус PARK8, хромосома 12р12), которая также наследуется по аutosомно-доминантному типу, является возрастзависимой. При этом пенетрантность в 40–50 лет составляет 30%, в 50–60 лет — 50% и в 60–70 лет — 75%. У лиц старше 70 лет данные мутации единичны [10]. Ген LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) кодирует белок дардарин, являющийся цитоплазматической ГТФ-зависимой киназой. Он состоит из 2527 аминокислот, имеет ферментативную активность (гуанозинтрифосфатазу и протеинкиназу) [4]. Дардарин принимает участие в процессинге белков и везикулярном транспорте, в росте и ветвлении аксонов, а также в функционировании аппарата Гольджи, лизосом и митохондрий [14]. В случае мутации происходит патологическое усиление киназной активности дардарина, нарушение регуляции макроавтофагии и митохондриальные аномалии. Клинические проявления при данном типе схожи с классическим течением БП с поздним началом заболевания и хорошим ответом на леводопу [8, 10].

Выделяют несколько мутаций гена LRRK2: G2019S, R1441, G2385R, R1628P. Мутация G2019S, которая была описана самой первой, характеризуется заменой глицина на серин в позиции 2019. Данная мутация имеет особенности в распространении: в Северной Африке в 34–41% случаев, у евреев ашkenази встречается в 10–25%, в Европе — в 1–7%, в России — в 5,9%, в странах Северной Америки и Азии — по 1–3% и менее 1% случаев соответственно. Мутация R1441 в популяции встречается достаточно редко. Однако у жителей Северной Испании данный вариант мутации гена LRRK2 отмечен в 20% случаев семейных форм БП. Мутации G2385R и R1628P чаще обнаруживаются у жителей азиатских стран. В Корее мутация G2385R определяется в 8,9% случаев, в Китае — у 8% пациентов с семейной формой БП. Есть данные, что данная мутация определялась у пациентов из Тайваня и Японии [3]. Мутация в гене LRRK2 может приводить не только к семейной форме БП, но и к спорадическим случаям. Частота встречаемости у пациентов с семейными формами составляет 5–20%, при спорадической БП — 1–5% случаев [3].

Изменения в гене UCH-L1 или ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (локус PARK5, хромосома 4р14) приводят к нарушению убиквитин-протеасомной системы и накоплению аномальных белков. Белок, кодируемый геном UCH-L1, отвечает за гидролиз С-концевой части убиквитина и регулирует передачу α-синуклеина от клетки к клетке [15]. Фенотипически данная мутация проявляется классическим вариантом БП. Встречается достаточно редко [12].

Патология гена SPN (PARK3, 2р13), который кодирует сепиаптеринредуктазу, приводит к нарушению синтеза дофамина. Клиническая картина характе-

ризуется поздним началом БП с частым развитием деменции [3].

Мутации гена PS35 (PARK17, 16q11.2) были описаны у пациентов из Австрии, Швейцарии и Германии: D620N, P316S и R524W. Все они характеризуются классическим течением БП [3]. Ген HTRA2 в локусе PARK13 хромосомы 2р13 кодирует митохондриальную сериновую протеазу. Изменения в данном гене приводят к формированию аутосомно-доминантной БП с поздним началом [3, 12]. Для мутации в гене EIF4G1 (локус PARK18, хромосома 3q27.1) характерен классический фенотип БП, при этом его распространенность невысока. Нарушения в гене DNAJC13 (локус PARK21, хромосома 3q22.1) клинически проявляются БП с поздним началом [12].

Среди генов, определяющих аутосомно-рецессивный тип наследования, наиболее распространен PRKN (локус PARK2, хромосома 6q25.2–27). Он кодирует белок паркин, который обладает E3-лигазной активностью, а в его функции входит участие в полиубиквитинировании — переносе молекул убиквитина к белковым молекулам [3]. Клинически данная мутация проявляется ранним началом (до 40–45 лет) с медленным доброкачественным прогрессированием и симметричной симптоматикой, наличием статокинетического трепора рук, дневных флюктуаций, гиперрефлексии. Данный тип реже сопровождается вегетативными и когнитивными нарушениями. Мутация в гене PRKN характеризуется высокой чувствительностью к леводопе, а также быстрым возникновением лекарственных дискинезий, даже на небольших дозах препарата [3, 10]. Выявлено более 170 вариантов мутаций данного гена: к ним относятся делеции, инсерции, мультиплекции и точечные мутации. Частота встречаемости данного генетического дефекта уменьшается по мере увеличения возраста начала заболевания [3]. Мутации паркина были обнаружены в случаях аутосомно-рецессивного паркинсонизма с ранним началом (младше 45 лет) у 20–50% пациентов, в спорадических случаях с ранним началом у 2–18% и при спорадических случаях с возрастом появления симптомов после 60 лет у 11% больных [7, 10].

Нарушение работы лизосомальной АТФ-азы связано с мутацией в гене ATP13A2 (локус PARK9). Данный фермент участвует в ауто- и митофагии, а в случае мутации нарушается процесс лизосомального пути деградации белков в дофамин-продуцирующих нигральных нейронах [9]. В экспериментах, проведенных на мышах, было доказано, что развивающаяся эндолизосомальная дисфункция при мутации в гене ATP13A2 не влияет на гомеостаз α-синуклеина [16]. Клинически данная мутация проявляется атипичным течением БП с развитием синдрома Куфора — Рейкеба с ранним началом, акинезией, выраженной деменцией, наличием пирамидных нарушений и надъядерным параличом взора. Впервые она была описана в двух семьях из Иордании и Чили [3, 12].

Мутация в гене PINK1 (локус PARK6, хромосома 1р35-р36) представлена G309D миссенс- и W437X нонсенс-мутациями, выявленными у нескольких семей в Италии и Испании [3]. Данный ген кодирует серин-треониновую киназу, состоящую из 584 аминокислот. Ее можно назвать клеточным сенсором здоровья митохондрий [17]. Клиническая картина характеризуется ранним началом заболевания, высокой чувствительностью к леводопе, медленным прогрес-

сированием, наличием леводопа-индуцированных дискинезий [10].

Значительно реже причиной БП является генетический дефект в гене DJ-1 (локус PARK7, хромосома 1p36.23), описанный у двух голландских и итальянских семей. Изменения в гене представлены делеции, укорочениями, мутациями по типу сплайсинга и гомозиготными миссенс-мутациями (L10P, M26I, E64D, P158Δ, E163K, L166P and L172Q). Ген DJ-1 кодирует белок, обеспечивающий нейропротекцию в случае оксидативного стресса, путем его перехода из цитоплазмы на наружную мембрану митохондрий [3, 18].

Общим для мутаций в генах PLA2G6 (PARK14, 22q13.1), FBXO7 (PARK15, 22q12-q13) и SYNJ1 (PARK20, 21q22.11) является раннее начало заболевания. Однако генетические нарушения в гене PLA2G6 будут проявляться паркинсонизмом с дистонией, а в гене FBXO7 — паркинсонизмом с пирамидными симптомами. В популяции данные мутации проявляются редко [12].

В последние годы были выявлены гены, мутации в которых становятся факторами риска развития и модификации течения БП: GBA, ATXN2, C9orf72, FMR1, LINGO1. При формировании мутаций в данных генах наблюдается полигенное влияние [10]. Ген GBA (хромосома 1q22-23) кодирует глюкоцереброзидазу, которая расщепляет глюкозилцерамид на глюкозу и церамид внутри лизосом [4]. Данный ген при мутациях в обеих аллелях по аутосомно-рецессивному типу вызывает болезнь Гоше, которая является лизосомальной болезнью накопления. В случае гетерозиготного носительства риск развития БП возрастает в 6–10 раз и составляет примерно 7%. При этом 5–7% пациентов с болезнью Гоше к 70 годам имеют признаки БП [10]. Сегодня известно более 300 мутаций в гене GBA. Одни из самых распространенных — N370S и L444P, встречающиеся в 70% случаев. Описаны полиморфные мутации E326K и T369M гена GBA, которые повышают риск возникновения БП в два раза, не вызывая при этом болезнь Гоше [13]. Такие мутации некоторые авторы называют «легкими», в то время как «тяжелые» мутации увеличивают вероятность возникновения БП в 13 раз [19]. В 2020 г. группой ученых было проведено большое рандомизированное исследование по выявлению GBA-мутаций у пациентов с БП и с деменцией с тельцами Леви, а также у людей, не страхающих данными заболеваниями. В результате исследования было выявлено, что из 180 355 человек контрольной группы GBA-мутация определялась у 7624 человека, что составляет 4,2%. По полученным результатам можно предположить, что в скором времени появится возможность генетического скрининга БП на доклинической стадии [20].

Названные ранее мутации приводят к снижению активности фермента глюкоцереброзидазы, что увеличивает уровень α-синуклеина, приводит к накоплению β-амилоидного белка и амилоидного белка-предшественника, усиливает окислительный стресс и восприимчивость нейронов к ионам металлов, микроглиальной и иммунной активации. Такие процессы ведут к гибели нейронов [21]. Эти данные подтверждаются посмертными исследованиями ткани головного мозга пациентов с GBA-ассоциированной БП, где обнаруживалось повышенное содержание митохондрий, выраженный окислительный стресс и нарушение аутофагии в клетках [22]. Клинические симптомы при дефекте в гене GBA схожи с проявле-

ниями при идиопатической БП, но отличаются более ранним началом с медленным прогрессированием, наличием более выраженных когнитивных, нейропсихологических и психотических нарушений в виде развития тревожно-депрессивных и галлюцинационно-бредовых расстройств. Помимо этого, мутации гена GBA характеризуются хорошим ответом на леводопу, частым возникновением моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий. Замечены отличия в клинической картине между мутациями N370S и L444P гена GBA. Так, L444P характеризуется более тяжелым течением с ранним началом и быстрым прогрессированием в отличие от мутации N370S [3, 23, 24]. Частота встречаемости дефектов в гене GBA у евреев-ашкеназ составляет 18%, в российской популяции это значение равно 1,85% [10]. Смертность при GBA-ассоциированной БП несколько выше, чем при БП, вызванной другими генетическими маркерами [25].

Ведутся многочисленные исследования по предотвращению дисфункции глюкоцереброзидазы путем уменьшения распада мутантного GBA и увеличения количества белков, достигающих лизосом. Расщепление глюкоцереброзидазы может быть уменьшено при снижении способности белков теплового шока распознавать мутантный фермент. Другой способ сохранения стабильности мутантной GBA — использование фармакологических шаперонов. Эти молекулы при взаимодействии с ферментом предотвращают его распад, тем самым обеспечивая проникновение белка в лизосомы. После попадания в лизосому молекула шаперона отсоединяется от белка, позволяя ферменту начать работу. Данные методы лечения являются перспективными для БП, независимо от мутационного статуса [21].

Мутации гена ATXN2 при полной экспансии три-нуклеотидных повторов (при числе копий больше 34) приводят к формированию спиноцеребеллярной атаксии 2-го типа. В случае промежуточного числа повторов (повторов CAG-копий от 28–33) может сформироваться синдром паркинсонизма, а также повышается вероятность возникновения других заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия [10].

Другой ген, повышающий риск возникновения БП, — это C9orf72. Синдром паркинсонизма возникает при промежуточной экспансии данного гена. Помимо БП, нарушения в данном гене являются причиной возникновения лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, оливопонтокеребеллярной дегенерации, кортико базального синдрома, болезни Гентингтона, бокового амиотрофического склероза [10]. При мутации с промежуточной экспанссией гена FMR1, характеризующейся числом CGG-повторов от 39 до 55, формируется БП. Однако данный тип генетических нарушений может провоцировать не только БП, но и деменцию с мnestическими нарушениями, атипичный эссенциальный тремор [10].

По данным некоторых исследований, в российской популяции наиболее распространены мутации в генах GBA (11,6%), LRRK2 (4,6%), PARK2 (2,6%), SNCA (0,3%) и PINK1 (0,3%). Частота встречаемости мутаций в гене GBA при БП значительно выше, чем в других генах моногенного паркинсонизма. Подобные результаты выявляются в других странах мира: в популяции евреев-ашкеназ — в 15–30%, в китайской популяции в 4,3%, в японской — в 9,4%, в смешанной европейской — в 6,7%. Эти данные

свидетельствуют о высокой значимости этого гена в развитии БП [10].

**Заключение.** Генетический фактор играет значимую роль в развитии БП. Обобщение и систематизация исследований последних лет показали, что мутации в разных генах приводят к различным клиническим фенотипам заболевания. При раннем определении генетического дефекта возможно точно поставить диагноз на премоторных стадиях болезни, а также спрогнозировать течение болезни. В мировой и российской популяциях в развитии БП большое значение имеют мутации в гене GBA, которые проявляются более ранним возрастом начала заболевания, выраженным когнитивными и психотическими нарушениями и при этом хорошим ответом на препараты леводопы.

На основании результатов исследований, проводимых в мире, можно предположить, что в скором времени лечение GBA-ассоциированной БП будет возможно с помощью нанотехнологий с использованием фармакологических шаперонов и блокировкой белков, разрушающих мутантную глюкоцереброзидазу.

Внедрение методов определения генетических мутаций на премоторной стадии БП позволит диагностировать и начать лечение заболевания, в том числе при помощи генотерапии, до появления моторных нарушений. Диагностика пациентов с отягощенным семейным анамнезом по БП позволит спрогнозировать вероятность возникновения заболевания, а также его генетический тип. Это поможет скорректировать тактику ведения пациента и тем самым продлить годы активной и полноценной жизни.

**Конфликт интересов** не заявлялся.

### References (Литература)

- Esmail S. The diagnosis and management of Parkinson's disease. Sch J Appl Sci Res 2018; (9): 13–9.
- Goncharova ZA, Rabadanova EA, Gelpey MA. Epidemiology analysis of Parkinson's disease in Rostov-on-Don. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 135–9. Russian (Гончарова З. А., Рабаданова Е. А., Гельпей М. А. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Ростове-на-Дону. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 135–9).
- Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa, et al. The genetic basis of Parkinson's disease. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2017; 9 (1): 96–100. Russian (Таппахов А. А., Попова Т. Е., Николаева Т. Я. и др. Генетическая основа болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2017; 9 (1): 96–100).
- Spillantini MG, Goedert M. Neurodegeneration and the ordered assembly of  $\alpha$ -synuclein. Cell Tissue Res 2018; 373 (1): 137–48.
- Rana A, Ahmed U, Chaudry Z, et al. Parkinson's disease: A review of non-motor symptoms. Expert Rev Neurother 2015; (15): 549–62.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015; 386 (9996): 896–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- Shehzadi A, Razzaq K, Tahir M, et al. Parkinson's Disease. International Journal of Applied Biology and Forensics 2018; (2): 175–9.
- de Miranda BR, Greenamyre J. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. In: Franco R, Jonathan A, ed. Oxidative stress and redox signalling in Parkinson's disease. Pittsburgh, 2017; p. 1–26. DOI: 10.1039/9781782622888-00001.
- Larkin M. Subtle findings may predict Parkinson's disease risk in LRRK2, GBA mutation carriers. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/921402> (15 Nov 2019).
- Fedotova EYu. Primary parkinsonism: molecular genetic analysis, biomarkers, prodromal stage. DSc diss. Moscow, 2018; 317 p. Russian (Федотова Е. Ю. Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры, продромальная стадия: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2018; 317 с.).
- Hauser RA, Lyons KE, McClain TA. Parkinson's disease. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1831191-overview> (04 Jun 2020).
- Senkevich KA. Molecular genetic and clinical aspects of Parkinson's disease associated with mutations in the glucocerebrosidase (GBA) gene. PhD dissertation. St. Petersburg, 2018; 129 p. Russian (Сенкевич К. А. Молекулярно-генетические и клинические аспекты болезни Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене глукозереброзидазы (GBA): дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2018; 129 с.).
- Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495060/#A028035C21> (09 Jul 2017).
- Stormo AED, Shavarebi F, FitzGibbon M, et al. The E3 ligase TRIM1 ubiquitinates LRRK2 and controls its localization, degradation, and toxicity. J Cell Biol 2022; 221 (4): e202010065. DOI: 10.1083/jcb.202010065.
- Kang SJ, Kim JS, Park SM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 regulates lipid raft-dependent endocytosis. Experimental Neurobiology 2018; 27 (5): 337.
- Kett LR, Stiller B, Bernath MM.  $\alpha$ -Synuclein-Independent Histopathological and Motor Deficits in Mice Lacking the Endolysosomal Parkinsonism Protein Atp13a2. J Neurosci 2015; 35 (14): 5724–42.
- El Manaa W, Duplan E, Goiran T, et al. Transcription- and phosphorylation-dependent control of a functional interplay between XBP1s and PINK1 governs mitophagy and potentially impacts Parkinson disease pathophysiology. Autophagy 2021; 17 (12): 4363–85.
- Sánchez-Lanzas R, Castaño JG. Mitochondrial LonP1 protease is implicated in the degradation of unstable Parkinson's disease-associated DJ-1/PARK 7 missense mutants. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8016953/> (01 Apr 2021).
- Swan M, Saunders-Pullman R. The association between  $\beta$ -glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816495/> (01 Aug 2014).
- Blauwendraat K, Reed X, Krohn L, et al. Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755958/> (1 Jan 2020).
- Barkhuizen M, Anderson DG, Grobler AF. Advances in GBA-associated Parkinson's disease, pathology, presentation and therapies. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743617/> (30 Dec 2015).
- Hongyu L, Ham A, Ma TC, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy defect triggered by heterozygous GBA mutations. Autophagy 2019; 15 (1): 113–30.
- Senkevich KA, Miliukhina IV, Beletskaia MV, et al. The clinical features of Parkinson's disease in patients with mutations and polymorphic variants of GBA gene. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017; (10): 81–6. Russian (Сенкевич К. А., Милиухина И. В., Белецкая М. В. и др. Клинические особенности болезни Паркинсона у пациентов с мутациями и полиморфными вариантами гена GBA. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2017; (10): 81–6).
- Usenko T, Bezrukova A, Basharova K, et al. Comparative transcriptome analysis in monocyte-derived macrophages of asymptomatic GBA mutation carriers and patients with GBA-associated Parkinson's disease. Genes (Basel) 2021; 12 (10): 1545.
- Menozzi E, Schapira HV. Exploring the genotype-phenotype correlation in GBA-Parkinson disease: clinical aspects, biomarkers, and potential modifiers. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8264189/> (24 Jun 2021).

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДУПЛЕКСНОЙ СОНОГРАФИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР)

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

### DIAGNOSTIC ASPECTS OF DUPLEX SONOGRAPHY OF CEREBROVASCULAR DISEASES (REVIEW)

**V. V. Yudina** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, PhD.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Юдина В. В. Диагностические аспекты дуплексной сонографии цереброваскулярных заболеваний (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 160–165.**

**Цель:** рассмотреть клинический опыт применения дуплексной сонографии для диагностики патологии брахиоцефальных артерий и обобщение референсных значений ультразвуковых маркеров цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Систематический поиск научной литературы выполнен в базах данных PubMed, ProQuest Dissertations & Theses Global, ProQuest Ebook Central с 1983 г. по настоящее время и включает 47 релевантных источников. Формулировались следующие поисковые запросы: «сосудистая неврология», «неинвазивная диагностика ЦВЗ», «дуплексная сонография сосудов головы и шеи», «стеноокклюзирующее поражение церебральных артерий». Дуплексное сканирование является неотъемлемой частью диагностического алгоритма скрининга и экспертной оценки патологических изменений при ЦВЗ, что способствует персонализации диагностики и лечения, значительно улучшая результаты первичной и вторичной профилактики ишемических событий.

**Ключевые слова:** дуплексная сонография, стеноокклюзирующее поражение церебральных артерий, цереброваскулярные заболевания.

**Yudina VV. Diagnostic aspects of duplex sonography of cerebrovascular diseases (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 160–165.**

**Objective:** to consider the clinical experience of duplex sonography in the diagnosis of brachiocephalic arterial pathology and to summarize the reference values of ultrasound markers of cerebrovascular disease (CVD). A systematic search of the scientific literature was performed in the PubMed, ProQuest Dissertations & Theses Global, and ProQuest Ebook Central databases from 1983 to the present, and included 47 relevant sources. The following search terms were formulated: "vascular neurology", "noninvasive diagnostics of CVD", "duplex sonography of head and neck vessels", "stenoocclusive lesions of cerebral arteries". Duplex scanning is an integral part of the diagnostic algorithm of screening and expert evaluation of pathological changes in CVD, which contributes to the personalization of diagnosis and treatment, significantly improving the results of primary and secondary prevention of ischemic events.

**Key words:** duplex sonography, stenoocclusive lesion of cerebral arteries, cerebrovascular disease.

**Введение.** В настоящее время сохранение и восстановление здоровья человека воспринимается мировым сообществом как непреходящая ценность с глобальным приоритетом [1]. Заболевания нервной системы входят в число наиболее распространенных причин смертности, заболеваемости и длительной нетрудоспособности. Так, 85% смертей в мире связаны с неврологическими расстройствами, среди которых только на ЦВЗ приходится более половины бремени потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability Adjusted Life Years — DALYs) [1]. За последние три десятилетия заболеваемость инсультом в мире выросла в абсолютном выражении на 70%, распространенность — на 85%, смертность — на 43%, а количество случаев DALYs вследствие инсульта увеличилось на 32%, коснувшись в непропорционально большей степени стран с низким и средним уровнями дохода [2]. По экспертным оценкам, глобальная стоимость инсульта в 2017 г. превысила 891 млрд долларов США, что составило 1,12% мирового валового внутреннего продукта [2, 3]. Ощущимы в сопоставимый период оказались и потери России: в 2016 г. экономический ущерб от инсульта составил 0,5% валового внутреннего продукта, или 424,3 млрд рублей [4]. Именно поэтому ранняя диагностика и профилактика сосудистой патологии головного мозга по-прежнему остаются приоритетными направлениями работы национальных

систем здравоохранения, прежде всего в развитых и развивающихся странах.

Хорошо известно, что в большинстве клинических случаев для постановки диагноза ЦВЗ требуется только тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование пациента, а для подтверждения диагноза и объективизации патологических изменений необходима неинвазивная визуализация сосудов головы и шеи. Как неоднократно отмечал один из пионеров ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов Юджин Странднес, дуплексное УЗИ — это «глаза и уши» специалиста по сосудистым заболеваниям [5]. Дуплексное сканирование — современный метод визуализации ЦВЗ «у постели больного», позволяющий выявить степень стеноза и патологическую извитость магистральных артерий головы, состояние артериальных коллатералей и процесс реканализации, и, как следствие, выраженную нарушения мозгового кровообращения, и тем самым своевременно обеспечить ангиохирургическое лечение, отслеживая его результат. В наши дни дуплексное сканирование стало неотъемлемой частью диагностического алгоритма сосудистых заболеваний головного мозга, и связано это с тем, что 2% ишемических инсультов обусловлены стеноокклюзирующей патологией сонных артерий [6–8].

Для полноты картины следует отметить объективно существующую на практике вариабельность данных УЗИ, что обусловлено не только техническими характеристиками и программным обеспечением измерительной аппаратуры, но и человеческим фак-

---

**Ответственный автор** — Юдина Вера Владимировна  
Тел.: +7 (986) 9973759  
E-mail: dr\_vera@bk.ru

тором, в первую очередь профессионализмом и клиническим профилем врача: «Вижу то, что знаю». По этой причине предпочтительнее, чтобы УЗИ сосудов выполнял высокомотивированный специалист по сосудистым заболеваниям — сосудистый хирург, невролог или кардиолог.

**Цель** — рассмотреть клинический опыт применения дуплексной сонографии для диагностики патологии брахиоцефальных артерий и обобщение референсных значений ультразвуковых маркеров цереброваскулярных заболеваний.

**Методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных.** Систематический поиск научной литературы выполнен в базах данных PubMed, ProQuest Dissertations & Theses Global, ProQuest Ebook Central с 1983 г. по настоящее время и включает 47 релевантных источников. Формулировались следующие поисковые запросы: «сосудистая неврология», «неинвазивная диагностика ЦВЗ», «дуплексная сонография сосудов головы и шеи», «стеноокклюзирующее поражение церебральных артерий».

**Кровоснабжение головного мозга.** Осуществляется каротидным и вертебробазилярным бассейнами. От дуги аорты отходят: левая общая сонная артерия (ОСА), левая подключичная артерия и справа плечеголовной ствол, который затем разделяется на правые подключичную и общую сонную артерии.

В каротидном бассейне слева и справа на уровне щитовидного хряща ОСА делится на наружную и внутреннюю сонные артерии (ВСА) — область каротидной бифуркации. Наружная сонная артерия перераспределяет примерно  $\frac{1}{3}$  кровотока ОСА. В месте бифуркации расширенная часть дистального отдела просвета ОСА переходит на устье и проксимальный отдел ВСА — каротидный синус. В артериальной стенке каротидного синуса находятся баро- и хеморецепторы — каротидный гломус, который через языгоглоточный нерв связан с большим кругом кровообращения и дыхательным центром головного мозга. Баро- и хеморецепторы каротидного синуса реагируют соответственно на внезапные изменения артериального давления и уровня кислорода в крови, гомеостаз которых регулируется рефлекторно через связь рецепторов со стволом головного мозга [9]. ВСА отводит  $\frac{2}{3}$  кровотока ОСА. Правая и левая ВСА располагаются симметрично и имеют два отдела: экстра- и интракраниальный, который делится на основные ветви — переднюю и среднюю мозговые артерии.

Вертебробазилярный бассейн включает правую и левую позвоночные и базилярную артерии. Позвоночная артерия берет начало от подключичной артерии и делится на четыре сегмента, из которых три располагаются экстракраниально и один — интракраниально. На границе продолговатого мозга и варолиева моста внутричерепные сегменты обеих позвоночных артерий сливаются, образуя единую базилярную артерию. У переднего края варолиева моста базилярная артерия делится на две задние мозговые артерии.

Благодаря наличию передней и задних соединительных артерий образуется замкнутый виллизиев круг — анатомически объединяющий каротидный и вертебробазилярный бассейны.

Помимо крупных экстракраниальных и интракраниальных артерий, каждый из бассейнов содержит еще и меньшие по диаметру поверхностные и глубокие перфорирующие артерии. В большинстве своем

это концевые артерии, практически лишенные анастомозов и оказывающие наибольшее сопротивление кровотоку. Ограниченнное число анастомозов характерно и для экстракраниальных сосудов, тогда как интракраниальные артерии большого калибра образуют потенциально важные анастомозы через виллизиев круг и сосудистые сплетения.

Специфичность архитектоники сосудов головного мозга и гемодинамики артериального древа, прежде всего в зонах бифуркаций [10], наряду с известными особенностями морфологии сосудистой стенки [11] предопределяют уязвимость регионарного кровотока к развитию острой и хронической цереброваскулярных патологий. По этой причине диагностические УЗИ проводят как с целью скрининга ЦВЗ для первичной профилактики, так и с целью экспертной оценки патологических изменений.

**Диагностический спектр дуплексной сонографии цереброваскулярных заболеваний.** Дуплексное сканирование позволяет выявить стеноокклюзирующую патологию с оценкой ее патогенетической и гемодинамической значимости; нарушения, обусловленные системным сосудистым заболеванием; аномалии развития сосудов (аневризмы, мальформации, соустья), вазоспазм, нарушения венозной циркуляции.

Дуплексное сканирование — комбинированный метод исследования, сочетающий достоинства традиционной сонографии с ее визуальной оценкой сосудов и допплерографии. Он дает возможность визуализировать топографию и морфологию сосудов и оценить гемодинамику кровотока.

Ультразвуковое дуплексное сканирование проводится в двух режимах: визуализации серошкольного ультразвукового изображения (В-режим) и режиме цветового допплеровского картирования. Сочетание этих режимов позволяет получать трехмерное изображение сосудистой системы, приближаясь к золотому стандарту — контрастной ангиографии. В-режим дает информацию об анатомии сосудов и состоянии сосудистых стенок, окружающих тканей и морфологических изменений в них. Этот режим позволяет выявить различные причины нарушения кровообращения: атеросклероз, эмболию, тромбоз, артериит, аневризму, мальформацию, патологическую извитость, экстравазальное сдавление сосудов.

При исследовании сосудов в В-режиме оценивают: гемотранспорт (пропускная способность, стеноз, окклюзия);

внутрипросветный диаметр сосуда (норма, гипоплазия, дилатация);

местоположение и направленность, извитость и деформацию;

тип пульсации (повышенная, ослабленная, отсутствует);

патологические изменения в просвете (атеросклеротическая бляшка, тромб, эмбол, диссекция);

структуру, размер и распространенность бляшек и тромбов;

структурные характеристики сосудистых стенок (толщина слоев комплекса интима-медиа, целостность, эхогенность);

состояние периваскулярных тканей (эхогенность, патологические образования).

Режим цветового допплеровского картирования дает информацию о физиологии кровотока, его количественных и качественных параметрах. Выделяют два основных потока крови: ламинарный и турбулентный. В нормальных физиологических условиях

во всех сегментах сосудистой системы поток крови является ламинарным (однонаправленным) — все частицы крови движутся вдоль продольной оси сосуда [12–15]. Тurbulentный поток крови характеризуется наличием завихрений, в которых кровь перемещается не только параллельно оси сосуда, но и перпендикулярно ей, нарушая однонаправленность движения потока. Turbulentное движение крови можно наблюдать как в физиологических условиях (в местах естественных делений артерий), так и при патологических состояниях — деформации сосудов и стенозах просвета сосудов более 50%.

Нормальный сосуд в В-режиме визуализируется как анэхогенная трубчатая структура, свободная от эхогенных включений (атеросклеротических бляшек, тромбов, эмбол), поверхность интимы тонкая и ровная, без отрыва. В режиме цветового допплеровского картирования просвет сосуда заполняется полностью, поток крови ламинарный, стенки артерий гладкие, четко отделены от просвета. В области бифуркации ОСА выявляется умеренная физиологическая турбулентность.

**Стеноокклюзирующие поражения магистральных артерий головы.** Такие поражения атеросклеротического генеза являются основными факторами риска транзиторных ишемических атак и инфарктов головного мозга. Атеросклеротическое поражение внутренних сонных и позвоночных артерий наблюдается до 40% случаев гемодинамического и атеротромботического инсульта.

К факторам риска развития атеросклероза артерий относят гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение, курение, психологические, эмоциональные и наследственные факторы, пол и возраст. С целью предупреждения развития ЦВЗ атеросклеротического генеза, даже у лиц молодого возраста, необходима активная профилактика факторов риска и ранняя диагностика атеросклеротических изменений в стенках сосудов с использованием высокоеффективного неинвазивного диагностического оборудования. Как известно, дефрагментация эластичных волокон в стенке ОСА и накопление гликозаминогликанов начинается в возрасте старше 40 лет, а после 60 лет проксимальные и дистальные сегменты ОСА теряют свою нормальную структуру. Метаанализ показал, что толщина сосудистой стенки — комплекса интима-медиа (КИМ) является достаточно надежным показателем, отражающим общий атеросклеротический процесс. В норме КИМ ОСА в возрасте 10 лет составляет приблизительно 0,4–0,5 мм, а с пятого десятилетия жизни — до 0,7–0,9 мм [16]. На основании многоцентровых исследований выявлена статистически значимая высокая корреляция толщины КИМ ОСА и выраженной ишемии головного мозга, а также сердца и нижних конечностей. Согласно исследованию L. E. Chambliss с соавт. [17], мужчины с КИМ более 1,17 мм и женщины с КИМ более 0,86 мм примерно вдвое чаще подвергаются риску очаговой церебральной ишемии. По различным данным, увеличение КИМ более чем на 0,16 мм в 1,5–1,8 раза увеличивает риск развития инсульта [17–19]. Кроме того, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 1,15 раза на каждые 0,1 мм увеличения КИМ ОСА [20]. Атеросклеротические процессы вызывают не только утолщение КИМ, но и нарушение ее структуры и кальцификацию. Измерения КИМ в каротидном синусе и в ВСА более значимы, чем измерение КИМ в ОСА, как для классификации, так и для про-

гнозирования риска развития ЦВЗ, поскольку утолщение интимы и формирование атеросклеротических бляшек обычно происходит в синусе и ВСА [21] вследствие известной физиологической турбулентности кровотока. Установлено, что изменение КИМ в ответ на действие атерогенных факторов происходит раньше, чем возникают клинические проявления заболевания, поэтому пациентам с ЦВЗ необходим ежегодный мониторинг КИМ.

По клинической значимости атеросклеротические бляшки условно делятся на «симптоматические», «потенциально эмбологенные», «нестабильные» (источник артерио-артериальных эмболий), «бессимптомные» и «стабильные» (клиническая картина зависит только от гемодинамической значимости стеноза) бляшки.

Разрушение, изъязвление бляшек и внутрибляшечное кровоизлияние происходят примерно у 75–92% пациентов с локальными цереброваскулярными нарушениями — инсультом, транзиторной ишемической атакой или транзиторной монокулярной слепотой — *amaurosis fugax* [22–26]. Именно поэтому при исследовании атеросклеротической бляшки необходимо оценить ее гемодинамическую значимость, а также морфологию и структуру, отражающие ее возможный эмбологенный потенциал. В центре атеросклеротической бляшки расположены липиды и атероматозный детрит с включениями кристаллов холестерина, макрофагов, лимфоцитарных дериватов, липо-, сидерофагов, реже — эозинофилов, а также новообразованного сосуда с тонкими стенками. В центре утолщенного слоя интимы находится ядро бляшки, компоненты которого обладают высокой тромбогенностью и выделяют большое количество проокоагулянтных факторов. Со стороны просвета сосуда ядро покрыто фиброзной соединительной тканью, образующей с подлежащим слоем интимы капсулу. Повреждение фиброзной покрышки капсулы (изъязвление) может привести к выбросу компонентов бляшки в циркулирующую кровь с возникновением артерио-артериальной эмболии или тромбоза [27–33].

Гистологические исследования показали, что естественная динамика атеросклеротического процесса сопровождается неоваскуляризацией бляшки, усиливающейся по мере прогрессирования заболевания и нарастания клинической симптоматики. Развитие и трансформация бляшек приводят к значительной локальной гиперхолестеринемии. Активированные тромбоциты высвобождают фактор роста, который, в свою очередь, стимулирует клетки внутреннего сосудистого слоя, пролиферацию неонтимы и рост новых капилляров. Микроваскуляризация (ангиогенез) бляшек в основном происходит из наружной (адвентициальной) сосудистой стенки и провоцируется гипоксией бляшек, свободными радикалами и факторами роста. Микроваскуляризация лучше развита в бляшках с макрофагальной инфильтрацией и тонкой фиброзной капсулой, а также в бляшках, богатых липидами. Такие бляшки называются нестабильными. По мере увеличения бляшки проницаемость вновь образованных микрососудов возрастает, что может привести к внутрибляшечному кровоизлиянию. В итоге покрышка бляшки становится хрупкой: фиброзная оболочка истончается и разрывается, тромбогенное липидное ядро обнажается и у поверхности бляшки развивается тромбоз. Таким образом, в результате внутрибляшечного кровоизлияния очаги неоваскуляризации вызывают разру-

шение бляшек и соответствующие сердечно-сосудистые или цереброваскулярные нарушения [34–37].

Стабильность атеросклеротической бляшки в определенной степени зависит от состояния фиброзной капсулы, изолирующей ее ядро от циркулирующей артериальной крови. В свою очередь, стабильность поверхности самой капсулы зависит от содержания в соединительной ткани коллагена и эластина, при увеличении содержания которых стабильность фиброзной капсулы возрастает. Разрушению атеросклеротической бляшки способствуют следующие механизмы: 1) повреждение *vasa vasorum*; 2) резкое снижение давления дистальнее места стеноза; 3) турбулентность в области стеноза; 4) значительный гемодинамический перепад; 5) механическое напряжение фиброзной капсулы; 6) ферментативное разрушение капсулы [33, 37–39]. Изъязвление поверхности бляшки — одно из важнейших осложнений атеросклеротических бляшек, поскольку приводит к выбросу содержимого бляшки в циркулирующую кровь и развитию артериальной эмболии с последующей ишемией головного мозга. При подозрении на изъязвление бляшки рекомендуется тщательное ее исследование и динамический контроль. Бляшки с микроизъязвлением имеют неблагоприятный прогноз, так как они являются причиной «немых микроэмболий» и вызывают необратимые ишемические изменения в паренхиме головного мозга, множественные инфаркты и приводят к развитию энцефалопатии и деменции [32, 40].

Эмбологенные морфологические изменения атеросклеротических бляшек в сонных артериях — основная причина локальной церебральной ишемии, тогда как в позвоночных артериях такие бляшки встречаются довольно редко. Согласно данным ряда авторов [37, 41], в позвоночных артериях в основном локализуются сегментарные фиброзные бляшки без внутрибляшечного кровоизлияния и локального пристеночного тромбоза. Потенциально эмболо- и тромбогенные бляшки преимущественно расположены в базилярных артериях.

Для оценки структуры атеросклеротической бляшки принято несколько классификаций. Наиболее популярной является модифицированная классификация G. Geroulakos с соавт. (1993) [42], согласно которой морфологическая типизация бляшек основывается на визуальной оценке ее внешнего вида по серошкольному изображению, полученному при ультразвуковом сканировании. Исходя из этой классификации выделяют пять типов атеросклеротических бляшек:

1. Однородные гипоэхогенные бляшки с наличием или без гиперэхогенной покрышки.
2. Преимущественно гипоэхогенные неоднородные бляшки с более чем 50% гипоэхогенных включений.
3. Преимущественно гиперэхогенные неоднородные бляшки с более чем 50% гиперэхогенных включений.
4. Однородные гиперэхогенные бляшки.
5. Неклассифицируемые бляшки с обширной кальцификацией, вызывающей интенсивную акустическую тень.

Эхогенность атеросклеротической бляшки зависит от содержания в ней коллагена и кальцификаторов. Бляшки с высокой концентрацией коллагена и кальцификационных включений, то есть гомогенные гиперэхогенные бляшки с гладкой поверхностью, считаются стабильными и прогностически благоприятными,

в то время как гипоэхогенные бляшки с низкой концентрацией коллагена и эластина имеют капсулу с изъязвлениями и легко разрушаются.

Неоднородные (гетерогенные) бляшки состоят из гипер- и гипоэхогенной частей. Гипо-/анэхогенные зоны внутри бляшки характеризуют внутрибляшечное кровоизлияние. Чувствительность ультразвука в диагностике внутрибляшечных кровоизлияний и изъязвлений составляет около 78–96% [43–45]. Согласно общепринятым критериям, гипо-/анэхогенные бляшки, неоднородные (гетерогенные) бляшки с неровной поверхностью (в том числе изъязвленные), а также бляшки с анэхогенными зонами (внутрибляшечное кровоизлияние) являются нестабильными и потенциально эмбологенными.

Существует определенная связь между степенью стеноза сосуда и структурой атеросклеротической бляшки. По данным R. J. Holdsworth с соавт. [46], при стенозе до 20% поперечного сечения сосуда неоднородные бляшки встречаются в 4,4% случаев, при стенозе 20–49% — в 21,8%, при стенозе 50–79% — в 59,9% и при стенозе выше 80% — в 84,5%. Аналогичные данные приводят В. Г. Лелюк и С. Э. Лелюк [47], согласно которым в случае стеноза низкой степени (< 50%) атеросклеротические бляшки преимущественно гомогенны (62%), тогда как в случае умеренного или значительного стеноза (> 50%) преобладают гетерогенные бляшки — 92%.

При ультразвуковом исследовании атеросклеротических бляшек необходимо оценить следующие ее характеристики.

Размер (относительно продольного сечения сосуда): локальный < 15 мм; протяженный > 15 мм.

Расположение (относительно поперечного сечения сосуда): локальное; концентрическое; полуконцентрическое.

Локализация: передняя, задняя, медиальная/боковая поверхность сосудистой стенки.

Уменьшение просвета: степень стеноза (степень уменьшения продольного или поперечного сечения).

Визуализация поверхности бляшки: гладкая; умеренно неровная/шероховатая (углубление не превышает 0,4 мм); выражено неровная/шероховатая (углубление превышает 0,4 мм); изъязвленная (углубление глубиной не менее 2 мм и длиной 2 мм).

Граница с просветом: ровная гладкая сплошная поверхность; неравномерная поверхность.

Поверхность бляшки/наличие изъязвлений: размер, глубина, длина (мм).

Структура бляшки: гомогенная, гетерогенная.

Эхогенность бляшки: кальцинированная с акустической тенью; гиперэхогенная; гипоэхогенная; анэхогенная.

Однако для клиницистов, в первую очередь для неврологов и сосудистых хирургов, наиболее важной является информация об эмбологенности атеросклеротической бляшки и ее морфологии. В связи с этим разработана упрощенная классификация атеросклеротических бляшек, в которой учитываются не только ультразвуковые характеристики бляшки, но и данные о ее клинической значимости:

стабильная (гомогенная, гиперэхогенная) бляшка;  
нестабильная (гомогенная, гипоэхогенная) бляшка;  
осложненная (гетерогенная, преимущественно гипер- или гипоэхогенная) бляшка;  
кальцинированная бляшка.

Стеноокклюзирующие поражения, развивающиеся при формировании атеросклеротических бляшек, приводят к развитию локальных и системных наруше-

ний гемодинамики, клиническая значимость которых хорошо согласуется с критериальной морфологической оценкой степени стеноза: критический стеноз — от 80 до 99%, субкритический — от 70 до 79%, выраженный — от 50 до 69% и стенозы менее 50%, неприводящие к изменениям гемодинамики [6].

Тактика лечения, а также показания к ангиохирургическому лечению традиционно основываются на определении степени окклюзирующего поражения сосуда и показателях функционального состояния кровоснабжения вещества головного мозга — мозговой или церебральной перфузии. Диагностика перфузии мозга осуществляется радиоизотопными методами с применением компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Другим параметром функционального состояния мозгового кровообращения является способность к дополнительному увеличению кровотока в сосудах мозга — цереброваскулярный или гемодинамический резерв. Цереброваскулярный резерв отражает индивидуальное функциональное состояние церебральной гемодинамики, от которого зависит риск развития инсульта, причем не только гемодинамического, но и атеротромботического. Вследствие этого проведение дуплексного сканирования позволяет осуществлять индивидуальный подход в лечении каждого конкретного пациента и значительно улучшить результаты первичной и вторичной профилактики ЦВЗ при поражении брахиоцефальных артерий.

**Заключение.** Завершая обзор, подытожим значение дуплексного сканирования в диагностике, профилактике и лечении ЦВЗ.

#### Ультразвуковое исследование сосудов:

- дает наиболее полное представление о состоянии церебральных сосудов, динамике кровотока и возможных последствиях сосудистой патологии;
- позволяет идентифицировать основные патогенетические механизмы ЦВЗ;
- помогает ранней диагностике заболевания, назначению своевременной патогенетической терапии и реабилитационных мероприятий;
- входит в обязательный перечень стандартов обследования больных с ЦВЗ.

Тем самым дуплексное сканирование стало неотъемлемой частью алгоритма обязательного обследования больных с окклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий с целью экспертной оценки локальных и системных нарушений церебральной гемодинамики. Так, стенозы менее 50% признаются гемодинамически незначимыми, и пациентам показана медикаментозная патогенетическая терапия и динамическое наблюдение, тогда как стенозы более 50% приводят к серьезным нарушениям церебральной гемодинамики, и таким больным уже необходима безотлагательная консультация сосудистого хирурга и решение вопроса об оперативном лечении. Особо подчеркнем: дуплексное сканирование — доступный, безболезненный, неинвазивный и широко востребованный метод визуализации сосудов головы и шеи. Для проведения исследования не существует противопоказаний и возрастных ограничений, не требуется специальной подготовки пациента, и оно может проводиться неоднократно в динамике.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Call for proposals for multinational and translational research projects on cerebrovascular diseases including small vessels and brain barriers dysfunction. ERA-NET Neuron 2022

[Call text of the 2022 "Cerebrovascular Diseases" call]. 2022. URL: [https://www.neuron-eranet.eu/wp-content/uploads/NEURON\\_JTC\\_2022.pdf](https://www.neuron-eranet.eu/wp-content/uploads/NEURON_JTC_2022.pdf) (1 Mar 2022).

2. Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. Lancet Public Health 2022; 7 (1): e74–e85. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)002309.

3. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. Int J Stroke 2022; 17 (1): 18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917.

4. Kontsevaya AV, Drapkina OM, Balanova YA, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018; 14 (2): 156–66. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166. Russian (Концевая А. В., Драпкина О. М., Баланова Ю. А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018; 14 (2): 156–66. DOI: 10.2096/1819-6446-2018-14-2-156-166).

5. AbuRahma AF, Perler BA, eds. Noninvasive vascular diagnosis: A practical textbook for clinicians. 5<sup>th</sup> ed. N. Y.: Springer Nature Switzerland AG, 2022; p. vii.

6. Russian clinical guidelines for surgical treatment of stenosing lesions of the main arteries of the brain in a neurosurgical hospital. Moscow: Association of Neurosurgeons of Russia, 2014. 32 p. Russian (Хирургическое лечение стеноизирующих поражений магистральных артерий головного мозга в условиях нейрохирургического стационара: клинические рекомендации. М.: Ассоциация нейрохирургов России, 2014. 32 с.).

7. Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA, eds. Clinical Neurology. 10<sup>th</sup> ed. N. Y.: McGraw-Hill Education, 2018; p. 369–405.

8. Danilova MA, Baidina TV, Karakulova YV, et al. Pathologic carotid arteries tortuosity. Perm Medical J 2018; 35 (6): 82–8. DOI: 10.17816/rpmj35682-88. Russian (Данилова М. А., Байдина Т. В., Каракулова Ю. В. и др. Патологическая извитость сонных артерий. Пермский медицинский журнал 2018; 35 (6): 82–8. DOI: 10.17816/rpmj35682-88).

9. Valdueza J, Schreiber S, Roehl JE, et al. Neurosonology and neuroimaging of stroke: a comprehensive reference. 2<sup>nd</sup> ed. N. Y.: Thieme Medical Publishers, 2017; 630 p.

10. Fomkina OA, Ivanov DV, Kirillova IV, Nikolenko VN. Biomechanical modelling of cerebral arteries at different variants of configuration of intracranial arteries of vertebrobasilar system. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (2): 118–27. Russian (Фомкина О. А., Иванов Д. В., Кириллова И. В., Николенко В. Н. Биомеханическое моделирование артерий головного мозга при разных вариантах конструкции внутренних артерий вертебробазилярной системы. Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (2): 118–27).

11. Nikolenko VN, Fomkina OA, Gladilin YuA. Age, sex and bilateral features of lumen diameter and wall thickness of vertebral arteries in adults. Morphology 2008; 133 (3): 79–80. Russian (Николенко В. Н., Фомкина О. А., Гладилин Ю. А. Возрастные, половые и билатеральные особенности диаметра просвета и толщины стенки позвоночных артерий у взрослых людей. Морфология 2008; 133 (3): 79–80).

12. Nichols WW, O'Rourke M, Vlachopoulos C, eds. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6<sup>th</sup> ed. L.: CRC Press, 2011; 768 p.

13. Hoskins PR, Fleming A, Stonebridge P, et al. Scan-plane vector maps and secondary flow motions in arteries. Eur J Ultrasound 1994; (1): 159–60.

14. Stonebridge PA, Hoskins PR, Allan PL, Belch JF. Spiral laminar flow in vivo. Clin Sci (Lond). 1996; 91 (1): 17–21. DOI: 10.1042/cs0910017.

15. Pozniak MA, Allan PL, eds. Clinical Doppler Ultrasound. 3<sup>rd</sup> ed. L.: Churchill Livingstone/Elsevier, 2014; 400 p.

16. Nitya KN, Doshi D, Kulkarni S, et al. Assessment of periodontal status based on carotid artery intima media thickness. Oral Health Prev Dent 2020; 18 (1): 511–9. DOI: 10.3290/j.ohpd.a44036.

17. Chambliss LE, Zhong MM, Arnett D, et al. Variability in B-mode ultrasound measurements in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Ultrasound Med Biol 1996; 22 (5): 545–54. DOI: 10.1016/0301-5629(96)00039-7.

18. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial

- infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96 (5): 1432–7. DOI: 10.1161/01.cir.96.5.1432.
19. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011; 365 (3): 213–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1012592.
  20. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115 (4): 459–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
  21. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7 (10): 1025–38. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.11.014.
  22. Imparato AM, Riles TS, Mintzer R, Baumann FG. The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques. *Ann Surg* 1983; 197 (2): 195–203. DOI: 10.1097/00000658-198302000-00012.
  23. Hennerici M, Rautenberg W, Trockel U, Kladetzky RG. Spontaneous progression and regression of small carotid atheroma. *Lancet* 1985; 1 (8443): 1415–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91845-8.
  24. Ijji O, Matsumoto M, Handa N, et al. Frequency of carotid ulcerated plaques and its relationship to artery-to-artery embolism. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6 (suppl. 2): 33. DOI: 10.1159/000108073.
  25. Bluth EI. Evaluation and characterization of carotid plaque. *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18 (1): 57–65. DOI: 10.1016/s0887-2171(97)90038-x.
  26. Redgrave JNE, Lovett JK, Gallagher PJ, et al. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford Plaque Study. *Circulation* 2006; 113 (19): 2320–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589044.
  27. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, et al. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery* 1988; 104 (4): 652–60.
  28. Sterpetti AV, Hunter WJ, Schultz RD. Importance of ulceration of carotid plaque in determining symptoms of cerebral ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32 (2): 154–8.
  29. Perez-Burkhardt JL, González-Fajardo JA, Rodriguez E, et al. Amaurosis fugax as a symptom of carotid artery stenosis. Its relationship with ulcerated plaque. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994; 35 (1): 15–8.
  30. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108 (14): 1664–72. DOI: 10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97. PMID: 14530185.
  31. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010; 52 (6): 1486–96; e1–5. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.07.021.
  32. Topakian R, King A, Kwon SU, et al. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2011; 77 (8): 751–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822b00a6.
  33. Naim C, Douziech M, Therasse E, et al. Vulnerable atherosclerotic carotid plaque evaluation by ultrasound, computed tomography angiography, and magnetic resonance imaging: an overview. *Can Assoc Radiol J* 2014; 65 (3): 275–86. DOI: 10.1016/j.carj.2013.05.003.
  34. Delcker A, Diener HC, Wilhelm H. Influence of vascular risk factors for atherosclerotic carotid artery plaque progression. *Stroke* 1995; 26 (11): 2016–22. DOI: 10.1161/01.str.26.11.2016. PMID: 7482641.
  35. Kardoulas DG, Katsamouris AN, Gallis PT, et al. Ultrasonographic and histologic characteristics of symptom-free and symptomatic carotid plaque. *Cardiovasc Surg* 1996; 4 (5): 580–90. DOI: 10.1016/0967-2109(96)00030-0.
  36. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (5): 1262–75. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1262.
  37. Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke* 2005; 36 (2): 253–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000152336.71224.21.
  38. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, et al. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71 (4): 850–8. DOI: 10.1161/01.res.71.4.850.
  39. Fabris F, Zanocchi M, Bo M, et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke* 1994; 25 (6): 1133–40. DOI: 10.1161/01.str.25.6.1133.
  40. Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, et al. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 1994; 44 (4): 615–8. DOI: 10.1212/wnl.44.4.615.
  41. Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. Brain changes in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow: Medicine, 1997; 288 p. Russian (Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997; 288 с.).
  42. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 1993; 80 (10): 1274–7. DOI: 10.1002/bjs.1800801016.
  43. Comerota AJ, Katz ML, White JV, et al. The preoperative diagnosis of the ulcerated carotid atheroma. *J Vasc Surg* 1990; 11 (4): 505–10.
  44. Troyer A, Saloner D, Pan XM, et al. Assessment of carotid stenosis by comparison with endarterectomy plaque trial investigators. Major carotid plaque surface irregularities correlate with neurologic symptoms. *J Vasc Surg* 2002; 35 (4): 741–7. DOI: 10.1067/mva.2002.121210.
  45. Staub D, Partovi S, Schinkel AF, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology* 2011; 258 (2): 618–26. DOI: 10.1148/radiol.10101008.
  46. Holdsworth RJ, McCollum PT, Bryce JS, et al. Symptoms, stenosis and carotid plaque morphology. Is plaque morphology relevant? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9 (1): 80–5. DOI: 10.1016/s1078-5884(05)80229-1.
  47. Lelyuk VH, Lelyuk SE. Ultrasound angiology. Moscow: Real Time, 2007; 398 p. Russian (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реал Тайм, 2007; 398 с.).

## ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

### 1. Общая информация

В «Саратовском научно-медицинском журнале» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. **Не допускается присутствие в статье материалов рекламного характера.** Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, клинический случай, письмо в редакцию, авторское мнение, лекция, передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи шифру (-ам) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года № 118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученыe степени...». При подаче статей, содержащих результаты диссертационных исследований, авторам рекомендуется обращать внимание на перечень научных специальностей, по которым «Саратовский научно-медицинский журнал» включен в Перечень ВАК.

Рукописи обычно оцениваются двумя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее не опубликованным (!).** При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат, самоплагиат и т. п.) редакция оставляет за собой право отзывать статью от публикации и отказать всем авторам в дальнейшем сотрудничестве.

Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая библиографический список, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков**. Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений**, авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков**.

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала**. В частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов.

Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала, при этом необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленных в «Саратовском научно-медицинском журнале». Редакция оставляет за собой право разрешить публикацию подобных статей по решению редакционной коллегии.

Неполучение авторами в течение двух недель с момента отправки статьи какого-либо ответа означает, что письмо не поступило в редакцию и следует повторить его отправку.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи,

не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться также "Единых требований к рукописям, представляемых в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций" (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication), изданных Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендаций COPE, изданных Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org>. Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT (<http://www.consort-statement.org>), обсервационных исследований — STROBE (<http://www.strobe-statement.org>), систематических обзоров и мета-анализов — PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>) или PRISMA-ScR (для обзоров предметного поля), точности диагностики — STARD (<http://www.stard-statement.org>). Соблюдение указанных требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе за наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения. Изъятие редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится. Изъятие его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает неисключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и Интернете, на перевод рукописи на иностранные языки и т. д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

## 2. Порядок представления рукописи в журнал

Рукопись вместе с сопроводительным письмом представляется только в электронном виде лично или по электронной почте ssmj@list.ru. Сопроводительное письмо должно быть подписано всеми авторами. Образец сопроводительного письма представлен на сайте журнала в разделе «Документы».

**Сопроводительное письмо** к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр (-ы) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приказ Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года №118), в совокупности **не более двух специальностей**; количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи; резюме (на рус. яз.), резюме (на англ. яз.); количество ссылок в списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

## 3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию.

### 3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, представление русского перевода названия статьи, фамилий, имен и отчеств авторов, резюме не является обязательным.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка — отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом «—» (длинное тире); дефис «-».

На 1-й странице приводятся: УДК; заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр (-ы) научной (-ых) специальности (-ей) — **не более двух**; название статьи; инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального назва-

ния учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть); отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, инициалы и фамилии авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) следует представлять на двух языках — русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе, кроме последнего, должны оканчиваться **обязательно** точкой с запятой.

### 3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение/Выводы», «Конфликт интересов», «References (Литература)». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

#### 3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

#### 3.2.2. Резюме

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: Цель; Материал и методы; Результаты; Заключение. Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме требуется привести не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях.

#### 3.2.3. Введение

В конце данного раздела необходимо сформулировать основную цель работы (для статей о результатах исследования).

#### 3.2.4. Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования требуется привести

соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Если в статье содержится **описание экспериментов на пациентах и/или животных**, то следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета, ответственного за эксперименты с участием человека/людей, и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года и ее пересмотра в 2013 году.

**Статьи о результатах клинических исследований** должны содержать в данном разделе информацию о соблюдении принципов Федерального закона от 12 апреля 2010 года №61 «Об обращении лекарственных средств» (для исследований, проводимых на территории Российской Федерации) и/или принципов Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны изложить детали этой процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в данном разделе.

При изложении результатов экспериментов с участием животных необходимо упомянуть о том, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986), национальных руководств (ГОСТы 33215-2014 и 34088-2017) и правил учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

#### Пример:

Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Авторы, представляющие **обзоры литературы**, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Кроме того, эти методы требуется указать и в резюме.

Описывать **статистические методы** необходимо настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные авторами результаты. По возможности, полученные данные должны подвергаться количественной оценке и представляться с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимы фразы типа: «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании кри-

тический уровень значимости «р» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05»). В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий Хи-квадрат=12,3, число степеней свободы df=2, p=0,0001). Требуется давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M — выборочное среднее, t — ошибка среднего. Далее в тексте статьи необходимо указать объем выборки (n), использованный для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, требуется указывать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

### 3.2.5. Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не следует повторять в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Не допускаются здесь выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов, так же как и ссылки на работы других авторских коллективов.

### 3.2.6. Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Авторам необходимо выделить новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Требуется избегать в разделе «Обсуждение» дублирования данных или другого материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты». В этом разделе обсуждается возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Проведенные наблюдения сравниваются с другими исследованиями в данной области. Сделанные заключения связываются с целями исследования. При этом следует избегать «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Не стоит претендовать на приоритет или ссылаться на работу, которая еще не закончена. Новые гипотезы формулируются в том случае, когда это оправданно. Необходимо четко обозначить, что это только

гипотезы. В раздел «Обсуждение» могут быть также включены обоснованные рекомендации.

### 3.2.7. Заключение/Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов, в зависимости от специфики статьи.

### 3.2.8. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не является».

Кроме того, здесь приводятся источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть отражены под заголовком статьи в виде организаций-работодателей авторов рукописи. В тексте же раздела «Конфликт интересов» указывается тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В данном разделе отмечается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

### 3.2.9. Благодарности

Данный раздел не является обязательным, но его наличие желательно, если это применимо.

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примера тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, чье участие в работе не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например, следующим образом: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включенных в исследование».

### 3.2.10. References (Литература)

Редакция рекомендует ограничивать, по возможности, список литературы *двадцатью* источниками для оригинальных статей и кратких сообщений и *пятьдесятью* источниками для обзоров и лекций. Ссылки нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Ссылки обозначаются в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригиналными документами. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы,

на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; недопустимы ссылки на не опубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

С 1 января 2014 года журнал перешел на формат оформления библиографических ссылок, рекомендуемый Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятый National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов приводят в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Для статьи в **русскоязычном источнике** приводится его официальный перевод на английский язык, указанный в статье-первоисточнике.

Название журнала-источника необходимо приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте или публикуемом непосредственно в издании: англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника выполняется его транслитерация.

#### **Примеры оформления ссылок:**

Англоязычная статья (следует обратить внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении названия журнала, а также после названия журнала):

Vayá A, Suescun M, Solá E, et al. Rheological blood behaviour is not related to gender in morbidly obese subjects. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50 (3): 227–9.

Русскоязычная статья с транслитерацией:

Isaeva IV, Shutova SV, Maksinev DV, Medvedeva GV. On the question of sex and age characteristics of blood. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2005; (4): 45–7. Russian (Исаева И.В., Шутова С.В., Максинев Д.В., Медведева Г.В. К вопросу о половых и возрастных особенностях крови. Современные научоемкие технологии 2005; 4: 45–7).

Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): 5–10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6): 5–10).

Книга:

Ivanov VS. Periodontal diseases. Moscow: Meditsina, 1989; 272 p. Russian (Иванов В. С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1989; 272 с.).

Глава в англоязычной книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990; p. 398–420.

Глава в русскоязычной книге:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines. 4<sup>th</sup> ed. Moscow: Silicea-Polygraf, 2011; p. 203–93. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн.: Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2011; с. 203–96).

Интернет-ссылка:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. URL: <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004).

Автореферат диссертации:

Hokhlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD abstract. Dushanbe, 2009; 19 p. Russian (Хохлова Д. П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 19 с.).

Для автореферата докторской диссертации указывается: DSc abstract (автореф. дис. ... д-ра мед. наук).

Диссертация:

Hokhlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD diss. Dushanbe, 2009; 204 p. Russian (Хохлова Д. П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 204 с.).

Для докторской диссертации указывается: DSc diss. (дис. ... д-ра мед. наук).

### 3.2.11. Графический материал

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, следует указать оригиналный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представляются с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). При оформлении графиков, диаграмм допускается использовать только сплошные, однотонные заливки. Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки окажутся в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях,

должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то либо эти люди не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например: «Иванов\_рис1. GIF».

### 3.2.12. Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла следует указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например: «Иванов\_таблицы. RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Таблицы нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждой из них дается краткое название. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Аббревиатуры, приведенные в таблице, обязательно должны быть раскрыты в примечании к таблице, даже если они были расшифрованы в тексте статьи или в предыдущей таблице. В примечании также помещаются любые разъяснения.

Все показатели в таблицах должны быть тщательно выверены авторами и соответствовать цифрам в тексте. Необходимо указать единицы измерения ко всем показателям, на русском языке.

### 3.2.13. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом появлении в тексте статьи, с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

## 4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала читайте на сайте [www.ssmj.ru](http://www.ssmj.ru) в разделе «Авторам».

### Контактная информация:

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел.: +7 (8452) 393978.

Факс: +7 (8452) 511534.

E-mail: [ssmj@list.ru](mailto:ssmj@list.ru)

**Посненкова Ольга Михайловна** — заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

**Фомкина Ольга Александровна** — ответственный секретарь, доктор медицинских наук, доцент.