

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# НЕВРОЛОГИЯ СИБИРИ

## NEUROLOGY SIBERIA



№1 (10) 2024

Журнал издается при поддержке АНО ДПО «Нейронауки и образование», НКО «Ассоциация неврологов Сибири», Новосибирского отделения Всероссийского общества неврологов, выходит 2 раза в год

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) и представлен в Научной электронной библиотеке <http://elibrary.ru>.

**УЧРЕДИТЕЛЬ:**  
Общество с ограниченной ответственностью «Сибнейромед-Конвентус»

**АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЬСТВА:**  
630004, г. Новосибирск, ул. Вокзальная магистраль, 5  
ООО «Сибнейромед-Конвентус», [neiromed.ru](http://neiromed.ru)  
e-mail: [37@neiromed.ru](mailto:37@neiromed.ru)

**ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ:**  
ООО «Архимед», адрес: 630073, г. Новосибирск, ул. Блюхера, 61/1, офис 5а, тел.: 8 (383) 351-71-77,  
e-mail: [arhimed-nsk@mail.ru](mailto:arhimed-nsk@mail.ru)

Подписано в печать 22.03.2024 г.  
Формат 60×80/8.  
Печать офсетная.  
Условных печатных листов 12.75  
Заказ № 022.  
Тираж 200 экз.

**НЕВРОЛОГИЯ СИБИРИ  
NEUROLOGY SIBERIA  
№1 (10) 2024**

**ВЫХОДИТ 2 РАЗА В ГОД.**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:**

Б.М. Доронин – д.м.н., профессор

**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР:**

Е.И. Гусев – академик РАН

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ**

**ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

О.Б. Доронина – к.м.н., доцент

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

В.М. Алифирова – д.м.н., профессор  
С.Н. Иллариошкин – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН  
П.Р. Камчатнов д.м.н., профессор  
М.Ю. Мартынов – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН  
В.В. Шпрах – д.м.н., профессор

**ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ:**

К.С. Доронина  
В.Б. Доронин

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Ю.Н. Быков (Иркутск)  
Т.Л. Визило (Кемерово).  
Э. Граниери (Италия)  
Ал.Б. Данилов (Москва)  
Ан.Б. Данилов (Москва)  
М.Г. Жестикова (Новокузнецк)  
Н.Г. Жукова (Томск)  
А.В. Коваленко (Кемерово)  
М.Л. Кукушкин (Москва)  
В.И. Ларькин (Омск)  
Н.А. Малкова (Новосибирск)  
Я.М. Песин (Кыргызская Республика)  
П.И. Пилипенко (Новосибирск)  
В.В. Пономарев (Республика Беларусь)  
С.В. Прокопенко (Красноярск)  
И.В. Смагина (Барнаул)  
А.И. Шевела (Новосибирск)  
М. Шенк (Берлин)  
Л.А.Щепанкевич (Новосибирск)

**EDITOR IN CHIEF:**

B.M. Doronin – Ph.D., professor

**HONORARY EDITOR IN CHIEF:**

E.I. Gusev – academician of RAS

**DEPUTY CHIEF EDITOR**

O.B. Doronina – candidate of medical science, assistant professor

**EDITORIAL BOARD:**

V.M. Alifirova – Ph.D., professor  
S.N. Illarioshkin – Ph.D., professor, corresponding member of RAS  
P.R. Kamchatnov Ph.D., professor  
M.Y. Martynov – Ph.D., professor, corresponding member of RA  
V.V. Shprakh Ph.D., professor

**EXECUTIVE SECRETARY:**

K.S. Doronina  
V.B. Doronin

**EDITION COUNCIL:**

Y.N. Bykov (Irkutsk)  
T.L.Vizilo (Kemerovo)  
E. Granieri (Italy)  
Al.B. Danilov (Moscow)  
An.B. Danilov (Moscow)  
M.G. Zhestikova (Novokuznetsk)  
N.G.Zhukova (Tomsk)  
A.V. Kovalenko (Kemerovo)  
M.L. Kukushkin (Moscow)  
V.I. Lar'kin (Omsk)  
N.A. Malkova (Novosibirsk)  
Y.M. Pesin (Kyrgyz Republic)  
P.I. Pilipenko (Novosibirsk)  
V.V. Ponomarev (Republic of Belarus)  
S.V. Prokopenko (Krasnoyarsk)  
I.V.Smagina (Barnaul)  
A.I. Shevela (Novosibirsk)  
M. Schenk (Berlin)  
L.A.Shepankevich (Novosibirsk)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-68108 от 21 декабря 2016 г.

**Неврология Сибири. 2024; 1(10):1-194.**

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: [www.neiromed.ru](http://www.neiromed.ru).

Рукописи и иллюстрации не возвращаются.



## **Уважаемые коллеги!**

Мы рады представить вам очередной выпуск журнала «Неврология Сибири», на страницах которого увидели свет научные труды ведущих экспертов, практикующих врачей и молодых специалистов не только из Сибири, но и центрального (Москва), и других регионов нашей страны. Журнал возобновляет работу после «ковидных» каникул в обновленном составе редакционной коллегии, сохраняя традиции и лучшие наработки за предыдущие годы, планирует развиваться дальше и освящать наиболее интересные и значимые открытия, важные рассуждения и дискуссии, теоретические и практические инновации и достижения нейронаук.

В распоряжении неврологов сегодня имеются базовые технологии: удивительный по своей точности топический диагноз, основанный на безупречно отработанном неврологическом осмотре, и достаточно точный клинический диагноз, основанный на общих правилах оценки жалоб, анамнеза жизни, заболевания и правильной интерпретации неврологического статуса.

Для усовершенствования постановки топического и клинического диагноза появились технологии КТ,

МРТ и ангиографии, затем стремительно развивающиеся методы функциональной нейровизуализации.

А помощь больному? Она стала выделяться в самостоятельные дисциплины. Прежде всего, это нейрохирургия. Она имеет уже достаточно длительную историю, и в последние годы достигла значительных результатов в хирургии неотложных состояний, эпилепсии, паркинсонизма в тесном контакте с нейровизиализационным контролем. Методы, основанные на нейрофармакологических открытиях, включают в настоящее время успешное лечение нервно-мышечных заболеваний, эпилепсии, паркинсонизма, деменции, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, нейроинфекций. Связь с быстро развивающейся медицинской генетикой обеспечила прецеденты успешного лечения орфанных болезней.

Наконец, развитие реабилитационных технологий создаёт надежду для больных с нейродегенеративными, демиелинизирующими, сосудистыми заболеваниями, последствиями черепно-мозговых травм и инсультов, перенесенной коронавирусной и других инфекций, перинатальными патологиями и натальными осложнениями.

И несмотря на то, что в некоторых медицинских и околomedicalных научных направлениях достигнуты определённые успехи, общей теории *Nevrologia Activa* пока не существует.

Под общей теорией *Nevrologia Activa* следует понимать не только увеличение активности в плане расширения, углубления и усиления понимания болезни и здоровья, но и взгляд на все эти аспекты продвижения как бы в четырёхмерном пространстве, т.е. с точки зрения обращения к прошлому опыту, и в этой связи – к будущим возможностям развития. Сейчас методология несколько изменилась, а ещё в работах 150-200-летней давности мы находим именно такой подход (Бехтерев В.М. Будущее психиатрии: Введение в патологическую рефлексологию. – СПб.: Наука, 1997).

Рассмотрим, как эти вопросы решаются в других научных дисциплинах. В философии, например, вопрос ставится так: всё развивающееся должно отображаться в науке специальными методиками, учитывающими темпы развития (Поппер К. Р. Предположения и опровержения: Рост научного знания. Пер. с англ. – М.: АСТ: АСТ МОСКВА, 2008.; Элиас Н. О процессе цивилизации. Том 1. – М.; СПб.: Университетская книга, 2001).

### *Какие перспективы мы видим в развитии неврологии сегодня?*

1. В углублении редуccionистских подходов с ориентацией, сравнением с холистическими.
2. В разработке и сравнении групп болезней с единичными нозологическими формами.
3. В усовершенствовании классификаций нозологических форм и приспособлении их к этим задачам.
4. В получении «надёжных» данных, усовершенствованных методом длительного наблюдения.

Все вышеизложенное позволяет нам надеяться на широкий интерес к пониманию важности развития нейронаук не только со стороны неврологов, психиатров и нейрохирургов, но и врачей смежных и других специальностей: ревматологов, травматологов, ортопедов, диетологов, врачей реабилитационной медицины, кинезиотерапевтов, физиотерапевтов, рефлексотерапевтов, специалистов функциональной и нейровизуализационной диагностики и всех, кто хотел бы широко ориентироваться в вопросах развития современных взглядов и течений в медицине с позиции понимания основ и инновационных тенденций развития в неврологии.

Президент Ассоциации  
неврологов Сибири  
д.м.н., проф. Б.М. Доронин

## СОДЕРЖАНИЕ

### Научные Статьи и Обзоры

#### ПРИВЕТСТВЕННОЕ СЛОВО

Доронин Б.М., ..... 2 стр.

#### МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

Доронина О.Б., Богдан И.Я. .... 5 стр.

#### МЕТАБОЛОМНЫЙ АНАЛИЗ ПЛАЗМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ

Азари А.М., Доронина О.Б., Покровский А.Г. .... 14 стр.

#### РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГКБ №1 Г. НОВОСИБИРСКА

Семенова Л.А., Денисова О.А., Доронин Б.М. .... 23 стр.

#### АНАЛИЗ ГИДРОЛИЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ АУТО-АНТИТЕЛ ИЗ СЫВОРОТКИ И ЛИКВОРА ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Доронин В.Б., Невинский Г.А. .... 29 стр.

#### МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СЕМЕЙНОЙ СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИИ ШТРЮМПЕЛЯ

Котов С.В., Сидорова О.П., Василенко И.А., Кассина Д.В., Котов А.С.,  
Латыпов А.Ш., Проскурина Е.В. .... 35 стр.

#### ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНОГО СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Кухарева И.Н., Сумин А.Н., Доронин Б.М. .... 40 стр.

#### ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ОПЫТ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА №6 Г. НОВОСИБИРСКА

Цыцорина И.А., Лоскутников М.А., Волкова А.К., Джабаров Д.И. .... 49 стр.

#### ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

Монгуш Х.Д., Кыргыз А.В., Ондар А.Б. .... 53 стр.

#### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

Монгуш Х.Д., Кыргыз А.В., Ондар А.Б. .... 60 стр.

#### ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОВЫШЕННЫМ ЛАКТАТОМ ПРИ МР-СПЕКТРОСКОПИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Архипов И.Е., Прокаева А.И., Третьякова Е.В., Коробко Д.С., Малкова Н.А. .... 72 стр.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ВАРИАТИВНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У ВЗРОСЛОГО

Доронина К.С., Доронина О.Б., Рышков Д.А. .... 80 стр.

#### ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО МИАСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ТИП 16

Прокаева А.И., Коробко Д.С., Малкова Н.А. .... 85 стр.

#### СИНДРОМ ЖУБЕРА, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шевченко К.Н., Полякова Д.И. .... 89 стр.

#### КЛИНИКО-ФИЛОСОФСКИЕ РАЗМЫШЛЕНИЯ И ЛИЧНЫЙ ОПЫТ МНОГОЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИК РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.В.Моренков ..... 93 стр.

## МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

Дорони́на О.Б. <sup>1</sup> Богдан И.Я. <sup>2</sup>

<sup>1</sup>АНО НПО «Нейронауки и образование» г. Новосибирск

<sup>2</sup>НПЦ детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москва

### **Аннотация**

*Представлен литературный обзор факторов риска острых сосудистых событий как частых причин летальности и инвалидизации, проведен анализ последних литературных данных значения факторов риска и их устранения в процессе модификации образа жизни и здоровья населения. Обсуждаются современные тенденции первичной профилактики острых сердечно-сосудистых событий, направленной на предупреждение фатальных исходов или инвалидности для взрослого человека во всех возрастных категориях. Особое внимание уделено важности коррекции основных факторов риска (артериальной гипертонии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, необходимости применения антиагрегантной и гиполипидемической терапии, диагностике бессимптомного стеноза сонных артерий), а также снижению массы тела, пересмотру питания, ограничению употребления соли, адекватной физической нагрузке и полному отказу от употребления алкоголя, запрещенных веществ и курения.*

**Ключевые слова:** профилактика инсульта, управление факторами риска, первичная профилактика, концепция снижения вреда, отказ от курения.

**Контакты:** Игорь Ярославович Богдан, [ibogdan-npc@yandex.ru](mailto:ibogdan-npc@yandex.ru)

## LIFESTYLE MODIFICATION AND PUBLIC HEALTH

Doronina O.B. <sup>1</sup>, Bogdan I.Y. <sup>2</sup>

<sup>1</sup>ANO DPO "Neuroscience and Education" Novosibirsk

<sup>2</sup>NPC of Pediatric Neuropsychiatry of the Moscow Department of Health

### **Abstract**

*A literary review of the risk factors of acute vascular events as frequent causes of mortality and disability is presented, an analysis of the latest literature data on the importance of risk factors and their elimination in the process of lifestyle modification and public health is carried out. Current trends in the primary prevention of acute cardiovascular events aimed at preventing fatal outcomes or disability for adults in all age categories are discussed. Special attention is paid to the importance of correcting the main risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, the need for antiplatelet and lipid-lowering therapy, diagnosis of asymptomatic carotid artery stenosis), as well as weight loss, revision of nutrition, restriction of salt intake, adequate physical activity and complete abstinence from alcohol, prohibited substances and smoking.*

**Keywords:** stroke prevention, risk factors, lifestyle, primary prevention, harm reduction concept, smoking cessation.

**Contacts:** Igor Yaroslavovich Bogdan, [ibogdan-npc@yandex.ru](mailto:ibogdan-npc@yandex.ru)

На современном этапе демографического развития в мире основной причиной летальности являются неинфекционные хронические заболевания, на долю которых приходится 71% всех случаев смерти, включая 15 миллионов ежегодных случаев смерти среди людей в возрасте от 30 до 70 лет [1]. За 2022 год в России умерло около 1,9 млн человек, из которых от острых и хронических болезней системы кровообращения – 43,8%, от новообразований – 14,8%, и от других, внешних причин (транспортные происшествия, отравления алкоголем, самоубийства и убийства) – 7,7%. По данным Струковой О.Г. (2021), основной причиной в структуре инвалидности в России также, как и во всем мире, являются болезни системы кровообращения, на втором месте – злокачественные образования.

Развитие хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ) в определенной мере предотвратимо при условии своевременной профилактики. Вероятность НИЗ определяет образ жизни людей и их поведение в отношении своего здоровья, следовательно, эти факторы риска (ФР) становятся ведущими в сохранении здоровья, особенно в старшем и пожилом возрасте [2].

Известно, что 70% сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности обусловлены модифицируемыми ФР, такими как курение, нерациональное питание, избыточное потребление соли, низкая физическая активность, чрезмерное употребление алкоголя, артериальная гипертензия (АГ), ожирение [4]. Основным фактором, влияющим на состояние здоровья, является образ жизни. Вклад образа жизни оценивается на уровне 50–55% [5]. Также подтверждена положительная прямая взаимосвязь между субъективным благополучием в пожилом возрасте и степенью физической активности [6]. В России в 2019 году с факторами риска было ассоциировано 47% смертей [3]. Среди основных факторов риска смертности в России остаются высокое систолическое давление, курение, высокий уровень глюкозы и холестерина в плазме крови. Загрязнение окружающей среды («показатель мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосфере») занимает седьмое место. Употребление алкоголя занимает шестое место, употребление наркотиков – 22 место среди факторов риска смерти [28].

Кроме индивидуального влияния на здоровье человека, ФР оказывают существенное влияние на экономику государства в целом. Экономический ущерб от заболеваний складывается из прямых потерь (непосредственные расходы на оказание помощи, выплаты пособий и заработной платы медикам), непрямых (снижение производительности труда, как самим пациентом, так и его родственниками) и неосязаемых потерь (снижение потенциала развития пациента и его родственников).

По данным ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России потенциальный экономический эффект для российской экономики от реализации пакетов мер борьбы против табака, чрезмерного употребления алкоголя, снижения потребления соли и повышения физической активности может составить 8,10 триллиона рублей в виде прироста производительности труда за 15 лет (что эквивалентно 7,8% ВВП в 2018 году), при этом большая часть эффекта будет связана с предотвращением случаев смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний. При этом годовые затраты на душу населения по пакетам профилактических мер не будут превышать 715 рублей на человека в год и могут составить всего 63 рубля.

За последние годы в нашей стране благодаря усилиям медиков и законодателей, а также запретам курения в общественных местах и ограничению продаж табачной продукции произошло значительное сокращение курильщиков табака. Трудно себе представить, что кто-то не слышал о необходимости вести здоровый образ жизни и пагубном влиянии курения на здоровье человека. Но по данным ВЦИОМ на 2022 год в России все-таки насчитывалось более 30 миллионов курильщиков, что составляло 33% населения страны. Показано, что каждый пятый житель ежедневно выкуривает пачку сигарет. При этом за последние пять лет доля курильщиков не снижается, а доля желающих бросить курить уменьшается. Так, в 2022 г. о желании бросить курить заявили 16% респондентов против 22% в 2017 году. Ответили, что не бросят курить – 13% и 6% соответственно. В 2022 году, данные опроса исследовательской группы Romi об отношении россиян к здоровому образу жизни (ЗОЖ) показали, что в нашей стране только 3% респондентов являются адептами здорового образа жизни, правила которого активно применяют в повседневной жизни; 15% являются последователями ЗОЖ, считающими здоровое питание ключевым составляющим благополучия; 50% стремятся поддерживать ЗОЖ, но видят для себя барьеры в реализации и располагают недостаточным количеством достоверной информации о практиках ведения ЗОЖ. Настораживает тот факт, что по сравнению с 2021 года отмечается отрицательная динамика прироста адептов и последователей ЗОЖ. При этом увеличилось количество стремящихся поддерживать ЗОЖ с 40% в 2021 году до 50% в 2022 году. Эти данные свидетельствуют о том, что в обществе существует запрос на усиление антитабачной пропаганды, активизации усилий, направленных на популяризацию принципов здорового образа жизни и дополнительное информирование населения о факторах риска, влияющих на здоровье.

## УПРАВЛЕНИЕ ФАКТОРАМИ РИСКА

На практике наиболее активно используются следующие типовые стратегии реагирования на риск как угрозу (отрицательные риски): уклонение, передача, принятие риска, снижение риска. Также известны стратегии реагирования на положительные риски (возможности): использование, увеличение, разделение, принятие [11]. Избегание (уклонение) предполагает отказ от совершения действий, несущих в себе риски. При выборе стратегии принятия (передачи) риска риск либо передается другой стороне, либо разделяется с ней. Характерный пример такой стратегии – страхование. В рамках стратегии принятия риска риск осознается, но никаких мер не предпринимается. Снижение же риска предполагает принятие мер, которые снижают риск вплоть до полного его исключения либо уменьшают вероятность негативного события или серьезность его последствий, либо и то, и другое одновременно. Разумеется, в отношении влияния на здоровье наиболее разумной стратегией является избегание риска. Но в ряде случаев, когда риск невозможно устранить, и все сертифицированные методики отказа от вредных факторов исчерпаны, возможно использование стратегии снижения риска, в частности, концепции снижения вреда (harm reduction), которая была предложена британским психиатром М. Расселом в конце 1980-х годов как попытка совместить заботу о здоровье конкретных индивидов и общества в целом за счет уменьшения конкретных рисков и негативных последствий от употребления психоактивных веществ.

По данным Американской ассоциации борьбы с инсультом, модификация образа жизни включает в себя первичную профилактику: коррекцию артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), фибрилляции предсердий; антиагрегантную и гиполипидемическую терапию, диагностику бессимптомного стеноза сонных артерий [24].

## ОГРАНИЧЕНИЕ СОЛИ

Еще в древнем Китае было известно, что избыточное потребление соли оказывает влияние на пульс. В середине XX столетия были проведены многочисленные работы по применению низкосолевого диет у больных с АГ [25].

Ограничение потребления соли до 5 г/сутки ассоциируется со снижением систолического артериального давления в среднем на 1-2 мм рт. ст. у здоровых и на 4–5 мм рт. ст. у больных артериальной гипертензией (АГ) [7]. В соответствии с прогностическими моделями GBD, 2017, незначительное сокращение соли

(на 1 г в день) в рационе позволяет снизить САД на 3,1 и 1,6 мм рт. ст. у лиц с АГ и без АГ соответственно [9]. Ограничение соли может привести к уменьшению числа принимаемых антигипертензивных препаратов и их доз [8]. 75–80% всей соли поступает в организм вместе с готовыми продуктами и только 20–25% в результате приготовления и в процессе употребления блюд. Поэтому основная стратегия сокращения потребления соли должна строиться на снижении количества соли в готовых продуктах и внедрение маркировки упаковок продуктов по системе «Светофор», которая уже принята в большинстве европейских стран. В нашей стране 01.06.2018 г. стартовал проект добровольной маркировки продуктов питания «Светофор», инициатором которого выступил Роспотребнадзор. Ранее ведомство подготовило методические рекомендации МР 2.3.0122-18 по цветовой индикации на маркировке пищевой продукции в целях информирования потребителей, разработанные ФИЦ НИИ питания и биотехнологии.

## РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Пациентам с артериальной гипертензией рекомендуются употреблять больше растительной пищи с пониженным содержанием животных жиров. Но рекомендацию по увеличенному потреблению фруктов надо давать с осторожностью, так как иногда фрукты содержат много углеводов, что может способствовать прибавке массы тела [16]. Хорошо известно положительное влияние средиземноморской диеты на сердечно-сосудистую систему. Больным с артериальной гипертензией следует рекомендовать употребление рыбы не реже двух раз в неделю и 300–400 г в сутки овощей и фруктов [17]. Необходимо отметить, что диета в комбинации с физической нагрузкой приводит к более выраженному снижению АД, чем только диета [18]. В настоящее время нет убедительных данных по разрешению или запрету кофе применительно к АГ [19].

## ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

В целом, существуют убедительные доказательства того, что физически активные взрослые люди обоих полов, по сравнению с менее активными мужчинами и женщинами, гораздо реже подвержены общим причинам смертности, ишемической болезни сердца, гипертензии, инсульту, диабету, метаболическому синдрому, раку толстой кишки, раку молочной железы и депрессии. Также существуют убедительные доказательства того, что по сравнению с менее активными людьми физически активные взрослые

люди и люди старшего возраста имеют более высокие показатели нормы сердечно-сосудистых состояний и состояния мышечной ткани, более правильную массу и структуру тела и более благоприятные показатели по успешной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и укреплению костных тканей [22].

Среди причин, препятствующих занятиям физкультурой и спортом, в нашей стране лидируют: отсутствие свободного времени (40%), желания и интереса (33%), лень (23%) и отсутствие возможностей заниматься людям определенного возраста (22%). При этом мужчины чаще по сравнению с женщинами ссылаются на недостаточную мотивацию (37 против 31%), лень (24 против 20%), нехватку времени (42 против 39%) и вредные привычки (6 против 2%), тогда как женщины — на плохое здоровье (25 против 19%) и возрастные ограничения для подобных занятий (14 против 10%) [10].

Для лиц старше 18 лет физическая активность предполагает оздоровительные упражнения или занятия в период досуга, подвижные виды активности (например, велосипед или пешие прогулки), профессиональную деятельность, домашние дела, игры, состязания, спортивные или плановые занятия в рамках ежедневной деятельности, семьи и сообщества. В целях укрепления сердечно-легочной системы, костно-мышечной ткани, снижения риска неинфекционных заболеваний и депрессии рекомендуется следующая практика физической активности.

Взрослые люди в возрасте 18–64 лет должны уделять не менее 150 минут в неделю занятиям аэробикой средней интенсивности или не менее 75 минут в неделю занятиям аэробикой высокой интенсивности или аналогичному сочетанию физической активности средней и высокой интенсивности. Каждое занятие аэробикой должно продолжаться не менее 10 минут. Для того чтобы получить дополнительные преимущества для здоровья, взрослые люди этой возрастной категории должны увеличить нагрузки своих занятий аэробикой средней интенсивности до 300 минут в неделю, или до 150 минут в неделю, если занимаются аэробикой высокой интенсивности, или практиковать аналогичное сочетание занятий аэробикой средней и высокой интенсивности. Силовым упражнениям, где задействованы основные группы мышц, следует посвящать 2 или более дней в неделю.

Взрослые люди в возрасте 65 лет и старше должны уделять не менее 150 минут в неделю занятиям аэробикой средней интенсивности, или не менее 75 минут в неделю занятиям аэробикой высокой интенсивности, или аналогичной физической активности средней и высокой интенсивности. Каждое занятие аэробикой долж-

но продолжаться не менее 10 минут. Для того, чтобы получить дополнительные преимущества для здоровья, взрослые люди этой возрастной категории должны увеличить нагрузки своих занятий аэробикой средней интенсивности до 300 минут в неделю, или до 150 минут в неделю, если занимаются аэробикой высокой интенсивности, или аналогичное сочетание занятий аэробикой средней и высокой интенсивности. Взрослые люди этой возрастной категории с проблемами суставов должны выполнять упражнения на равновесие, предотвращающие риск падений, 3 или более дней в неделю. Силовым упражнениям, где задействованы основные группы мышц, следует посвящать 2 или более дней в неделю. Если пожилые люди по состоянию своего здоровья не могут выполнять рекомендуемый объем физической активности, то они должны заниматься физическими упражнениями с учетом своих физических возможностей и состояния здоровья [22].

### ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА

Избыточная масса тела тесно связана с артериальной гипертензией. В мета-анализе показано, что среднее снижение массы тела на 5,1 кг привело к снижению систолического АД в среднем на 4,4 мм рт. ст. и на 3,6 мм рт. ст. диастолического артериального давления [21]. Снижение массы тела больным АГ с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется в целях контроля факторов риска, однако для многих пациентов вполне разумной целью может быть просто стабилизация веса. Данные обсервационных исследований указывают на ухудшение прогноза после снижения массы тела у больных с уже имеющимися клинически манифестными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возможно, эта рекомендация относится и к больным пожилого и старческого возраста. Для профилактики развития АГ лицам с нормальным АД и для снижения АД больным артериальной гипертензией рекомендуется поддержание «здоровых показателей» массы тела (ИМТ около 25 кг/м<sup>2</sup>) и окружности талии (<102 см у мужчин и <88 см у женщин). Снижение массы тела также улучшает эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии и профиль сердечно-сосудистых факторов риска. Для снижения массы тела следует использовать комплексный подход, включающий диету и регулярные физические нагрузки. Ряд авторов утверждает, что программы снижения массы тела не слишком успешны, и их влияние на АД, возможно, переоценивается. Кроме того, краткосрочные достигнутые результаты часто не удается сохранять в течение длительного времени. Кроме того, не последнее значение придется придать влиянию стресса на повышение АД и ЧСС [26, 27].

## АЛКОГОЛЬ

Связь между употреблением алкоголя, уровнями АД и распространенностью АГ линейная. Регулярный прием алкоголя способствует повышению АД у больных АГ, получающих терапию [20]. В то время как умеренное потребление может быть безвредным, переход от умеренного к избыточному приему алкогольных напитков сопровождается повышением как АД, так и риска инсульта. В рекомендациях многих отечественных и зарубежных авторов указывается на необходимость свести потребление алкоголя к минимуму вплоть до полного отказа. В исследовании по профилактике и лечению гипертензии (PATHS) изучали, как уменьшение потребления алкоголя влияет на АД. В группе, снизившей потребление алкоголя, к концу 6 месяцев снижение АД было на 1,2/0,7 мм рт. ст. больше, чем в контрольной группе [35]. Ни одно из исследований не было специально спланировано для оценки эффекта уменьшения потребления алкоголя на сердечно-сосудистые конечные точки. Мужчинам с АГ, употребляющим алкоголь, следует рекомендовать ограничить его прием до 20–30 г этанола в сутки, а женщинам с АГ — до 10–20 г в сутки. Суммарное потребление алкоголя в неделю не должно превышать 140 г этанола у мужчин и 80 г у женщин.

## НИКОТИН

Никотин – аддиктивное вещество, вызывающее привыкание и активирующее симпатическую нервную систему, стимулирующее кратковременное повышение АД и ЧСС. Продукты горения и смолы вызывают повреждение эндотелия сосудов через активацию оксидативного стресса и хронического системного воспаления, нарушение метаболизма NO и эндотелина-1. Продукты горения также воздействуют на факторы свёртывания крови (фибрин, тромбоциты, протромбогенные факторы), усиливая гиперкоагуляцию. Доказано подавляющее воздействие сигаретного дыма на локусы ДНК клеток, ассоциированные с защитой стенки сосуда. Ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается дисфункция эндотелия. Известно, что эндотелий не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и вырабатывает ряд вазоактивных веществ, регулирующих местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы (эндотелиальную дисфункцию) рассматривают в настоящее время как ключевой момент в патогенезе атеросклероза.

Эндотелиальная дисфункция как системное па-

тологическое состояние сопровождается снижением эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшением фибринолитической активности, перепроизводством факторов роста, причем повышенная экспрессия молекул адгезии и провоспалительных медиаторов, избыточная генерация реактивных форм кислорода (ROS) с развитием окислительного стресса и повышение проницаемости сосудистой стенки способствуют развитию инсульта [23].

К сожалению, в силу высокой скорости формирования зависимости, в большинстве случаев курильщики испытывают значительные трудности в процессе отказа от табакокурения, приводящие к рецидивам употребления табака [25], так как испытывают трудности коммуникации, необходимости в перерыве трудовой или иной деятельности, потребность в стимуляции психической активности или снятии стресса. Часто сигарета используется в качестве ритуала, помогающего справиться с нервно-психическим напряжением и ассоциирующаяся с расслаблением, релаксацией или даже улучшением сосредоточенности. Иногда сигарета позволяет заменить отсутствие положительных эмоций, что еще больше укрепляет ее взаимосвязь со стрессом и попыткой преодолеть жизненные неурядицы в сознании человека. Существуют также и другие факторы, способствующие укреплению пагубного пристрастия. Например, согласно психоаналитической теории, сигарета позволяет достичь психологического равновесия «механически» – процесс курения является в некотором роде заменой сосательного рефлекса, ведь известно, что плачущие младенцы успокаиваются, когда мать прикладывает их к груди или дает пустышку. Также следует упомянуть о формировании «моды» на курение особенно в молодежной субкультуре. По данным социологических опросов в 2023 году (Fedotov Group) основными потребителями вейпов в России являются люди в возрасте от 20 до 24 лет.

Различные исследования, изучающие возможность отказа пациентов от курения, после перенесённого острого коронарного события, показывают, что средние показатели по годовому воздержанию от сигарет находятся в диапазоне от 20% до 40% и зависят от использования фармакологической и психотерапевтической помощи в отказе от курения, социального статуса пациентов и некоторых других факторов. В многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании канадского университета Мак Гилла, опубликованном в Journal of the American College of Cardiology, был сделан вывод, что «две трети пациентов возвращаются к курению через 12 месяцев после острого инфаркта миокарда», несмотря на использование бупринона. Польское исследо-

вание 2021 года сообщает, что более половины всех курильщиков, госпитализированных по поводу ИБС, продолжают курить через 6–18 месяцев после выписки. Исследование университета Сан-Франциско, в рамках которого оценивались модели помощи пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, считает целью достичь 50% успешных отказов от курения в долгосрочной перспективе.

По отношению к табакoзависимым, у которых исчерпаны все лицензированные способы мотивирования на отказ от курения или пациентам, которые не хотят или не могут на данный момент прекратить курение, может быть использована концепция снижения вреда, основанная на применении систем бездымного нагревания табака. Данная концепция основана на представлении о том, что основные вредные вещества (более 7000) содержатся в табачном дыме и продуктах горения. Как минимум, 69 веществ, содержащихся в табачном дыме, признаны канцерогенами. Рядом зарубежных авторов было высказано предположение, что использование табачной продукции с исключением продуктов горения, возможно, оказывает меньший негативный эффект на организм человека. На этой гипотезе построена Концепция снижения вреда от табака (СВОТ). В рамках этой концепции в обиход вошли в том числе и приспособления для доставки никотина с исключением процесса горения. Для этих целей используют системы нагревания табака (СНТ) и устройства, генерирующие водно-глицериновый пар (вейп). В обиходе все эти устройства могут называться общим термином «электронные сигареты». Принципиальным отличием данных устройств является способ поступления никотина в организм. При использовании вейпа происходит нагревание жидкости, состоящей из пропиленгликоля, глицерина, никотина и ароматизаторов. Вследствие нагревания жидкость переходит в состояние аэрозоля, обладающего высокой проникающей способностью. Состав данных жидкостей законодательно не регламентируется и определяется самим производителем. Пропиленгликоль, накапливаясь в организме, повреждает органы дыхания и пищеварения, вызывает целый ряд проблем, такие как: аллергия, воспалительные процессы, нарушение работы почек и печени. Кроме того, в вейпах присутствуют тяжелые металлы (никель, свинец и др.). Они, в свою очередь, повреждают все системы организма. Что касается ароматизаторов, то они также вызывают аллергию и бронхоспазмы. Летом 2019 года в США среди пользователей вейпов произошла вспышка болезни, напоминающей тяжелую пневмонию. Пострадавших было свыше 2,5 тысячи человек, 68 из которых скончались. Большинство пострадавших употребляли вейпы с ароматизаторами. Поэтому

даже безникотиновые жидкости содержат огромное количество вредных веществ (в том числе канцерогенных), оказывающих негативное влияние на здоровье потребителя и окружающих. В настоящее время Государственная Дума рассматривает ряд законопроектов направленных на ужесточение правил продажи вейпов и никотинсодержащих жидкостей. В России с 01.03.2024 г. планируются к запрету вейпы с ароматизаторами. Правительство Российской Федерации поручило Министерству здравоохранения провести в 2024–2026 годах исследование о влиянии вейпов на здоровье, в том числе молодежи и подростков.

Электронные системы нагревания табака (ЭСНТ) основаны на нагревании табака, содержащегося в стике, до температуры (200–350°), которая ниже температуры горения, что не позволяет образовываться дыму, содержащему основные патологически влияющие вещества. В настоящее время нет данных о долгосрочном влиянии ЭСНТ на сердечно-сосудистую систему и здоровье легких. Следует особенно обратить внимание на недопустимость совместного применения ЭСНТ и табачных сигарет, т.к. негативные эффекты при этом значительно возрастают.

Концепция снижения вреда от табака (СВОТ) с помощью технологий, исключающих процесс горения, теоретически возможна как альтернативная методика только для пациентов с тяжелой табачной зависимостью и не эффективностью всех ранее использованных сертифицированных методов отказа от курения. Необходимы дальнейшие дополнительные исследования о долгосрочном влиянии данной методики на сердечно-сосудистую систему, здоровье легких, развитие онкологических и других заболеваний. Однозначно «золотым стандартом» терапии табакокурения является полный отказ от курения

Таким образом, модификация образа жизни как первичная профилактика острых сердечно-сосудистых событий, которые могут иметь фатальные последствия для человека, необходима во всех возрастных категориях, и включает в себя процессы коррекции артериальной гипертонии, сахарного диабета, нарушений сердечного ритма, особенно фибрилляции предсердий, антиагрегантную и гиполипидемическую терапию, диагностику бессимптомного стеноза сонных артерий, снижение массы тела, пересмотр питания, адекватную физическую нагрузку и адаптационное отношение к стрессу, а также полный отказ от употребления алкоголя, запрещенных веществ и курения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ Глобальный план действий по повышению уровня физической активности. Доступно по: <http://www.who.int/ru/news-room/detail/04-06-2018-who-launches-global-action-plan-on-physicalactivity>. Ссылка активна на 9 июня 2021.
2. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010.
3. IHME. GBD Compare [Internet]. 2020. Доступно по: <https://www.healthdata.org/data-tools-practices/interactive-visuals/gbd-compare>. Ссылка активна на 9 июня 2021.
4. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395(10226). P. 795–808.
5. Ku P.W., Fox K.R., Chen L.J. Leisure-time physical activity, sedentary behaviors and subjective wellbeing in older adults: An eight-year longitudinal research // *Social Indicators Research*. 2016. Vol. 127, iss. 3. P. 1349–1361. doi: 10.1007/s11205-015-1005-7
6. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-МЕДИА; 2002.
7. Graudal N.A., Hubeck-Graudal T., Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review) // *Am. J. Hypertens*. 2012. Vol. 25. P. 1–15.
8. He F.J., Mac Gregor G.A. How far should salt intake be reduced? // *Hypertension*. 2003. Vol. 42. P. 1093–1099.
9. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2018. Vol. 392. P. 1923–1994.
10. Итоги Выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения в 2018 году. Федеральная служба государственной статистики. Доступно по: [https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/new\\_site/ZDOR/Factors2018\\_2812/reports.html](https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/ZDOR/Factors2018_2812/reports.html). Ссылка активна на 9 июня 2021.
11. Руководство к своду знаний по управлению проектами (Руководство PMBOK). 5 издание. USA, Atlanta: Project Management Institute Inc., PMI Service Center. Доступно по: [https://ea-banks.ucoz.ru/\\_ld/0/4\\_PMBOK3rdRussian.pdf](https://ea-banks.ucoz.ru/_ld/0/4_PMBOK3rdRussian.pdf). Ссылка активна на 11 октября 2023.
12. Stratton K., Shetty P., Wallace R., et al. editors. Institute of Medicine (US) Committee to Assess the Science Base for Tobacco Harm Reduction. Clearing the Smoke: Assessing the Science Base for Tobacco Harm Reduction. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222375>. Ссылка активна на 4 июля 2021.
13. Kozlowski L.T. Younger Individuals and Their Human Right to Harm Reduction Information Should Be Considered in Determining Ethically Appropriate Public Health Actions // *Nicotine Tob. Res.* 2020. Vol. 22, N 6. P. 1051–1053. doi: 10.1093/ntr/ntz049
14. Garrett B.E., Martell B.N., Caraballo R.S. et al. Socioeconomic Differences in Cigarette Smoking Among Sociodemographic Groups / *Prev. Chronic. Dis.* 2019. Vol. 16. P. E74. doi: 10.5888/pcd16.180553
15. Schuller H.M. Is cancer triggered by altered signalling of nicotinic acetylcholine receptors? // *Nat. Rev. Cancer*. 2009. Vol. 9, N 3. P. 195–205.
16. Mente A., de Koning L., Shannon H.S., et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. P. 659–669.
17. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., et al. The PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet // *N. Eng. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 1279–1290.
18. Blumenthal J.A., Babyak M.A., Hinderliter A., et al. Effects of the DASH diet al. One and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study // *Arch. Intern. Med.* 2010. Vol. 170. P. 126–135.
19. Stessen M., Kuhle C., Hensrad D., et al. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and metaanalysis // *J. Hypertens*. 2012. Vol. 30. P. 2245–2254.
20. Puddey I.B., Beilin L.J., Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial // *Lancet*. 1987. N 1. P. 647–651.
21. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J., et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Hypertension*. 2003. Vol. 42. P. 878–884.
22. Global recommendations on physical activity for health. Geneva : World Health Organization; 2010.
23. Arya A., Rana S., Gupta S., et al. Endothelial Dysfunction: An Evolving Target in Diabetic Nephropathy // *Mol. Enzymol. Drug Targets*. 2016. Vol. 2, N 1.

24. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2014. Vol. 45.

25. Corcoran A.C., Taylor R. D., Page I. H. Controlled Observations on the Effect of Low Sodium Dietotherapy in Essential Hypertension // *Circulation*. 1951. N 3. P. 1–16.

26. Доронина О.Б., Цой С.В., Доронина К.С. Терапия пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, обусловленной вегетативной дисфункцией // *Лечащий врач*. 2016. № 7. С. 6–11.

27. Доронина О.Б., Цой С.В., Доронина К.С. Противотревожная терапия пациентов с «гипертонией белого халата» // *Русский медицинский журнал*. Неврология. 2017. № 9. С. 596–601.

28. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. Vol. 396, Is. 10258. P. 1223–1249.

## REFERENCES

1. VOZ Global'nyy plan deystviy po povysheniyu urovnya fizicheskoy aktivnosti. Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/detail/04-06-2018-who-launches-global-action-plan-on-physicalactivity>. Accessed: 9 June 2021. (In Russ).

2. Global'nyye rekomendatsii po fizicheskoy aktivnosti dlya zdorov'ya. Geneva : Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya; 2010. (In Russ).

3. IHME. GBD Compare [Internet]. 2020. Available at: <https://www.healthdata.org/data-tools-practices/interactive-visuals/gbd-compare>. Accessed: 9 June 2021.

4. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10226): 795–808.

5. Ku PW, Fox KR, Chen LJ. Leisure-time physical activity, sedentary behaviors and subjective wellbeing in older adults: An eight-year longitudinal research. *Social Indicators Research*. 2016; 127, iss. 3: 1349–1361. doi: 10.1007/s11205-015-1005-7

6. Lisitsyn YuP. Obshchestvennoye zdorov'ye i zdravookhraneniye. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2002. (In Russ).

7. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol

and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens*. 2012; 25: 1–15.

8. He FJ, Mac Gregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension*. 2003; 42: 1093–1099.

9. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1923–1994.

10. Itogi Vyborochnogo nablyudeniya povedencheskikh faktorov, vliyayushchikh na sostoyaniye zdorov'ya naseleniya v 2018 godu. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Available at: [https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/new\\_site/ZDOR/Factors2018\\_2812/reports.html](https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/ZDOR/Factors2018_2812/reports.html). Accessed: 9 June 2021. (In Russ).

11. Rukovodstvo k svodu znaniy po upravleniyu proyektami (Rukovodstvo PMBOK). 5 izdaniye. USA, Atlanta: Project Management Institute Inc., PMI Service Center. Available at: [https://ea-banks.ucoz.ru/\\_id/0/4\\_PMBOK3rdRussian.pdf](https://ea-banks.ucoz.ru/_id/0/4_PMBOK3rdRussian.pdf). Accessed: 11 October 2023. (In Russ).

12. Stratton K, Shetty P, Wallace R, et al. editors. Institute of Medicine (US) Committee to Assess the Science Base for Tobacco Harm Reduction. Clearing the Smoke: Assessing the Science Base for Tobacco Harm Reduction. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222375>. Accessed: Ссылка активна на 4 July 2021.

13. Kozlowski LT. Younger Individuals and Their Human Right to Harm Reduction Information Should Be Considered in Determining Ethically Appropriate Public Health Actions. *Nicotine Tob. Res*. 2020; 22(6): 1051–1053. doi: 10.1093/ntr/ntz049

14. Garrett BE, Martell BN, Caraballo RS, et al. Socioeconomic Differences in Cigarette Smoking Among Sociodemographic Groups. *Prev Chronic Dis*. 2019; 16: E74. doi: 10.5888/pcd16.180553

15. Schuller HM. Is cancer triggered by altered signalling of nicotinic acetylcholine receptors? *Nat Rev Cancer*. 2009; 9(3):195–205.

16. Mente A, de Koning L, Shannon HS, et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 659–669.

17. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. The PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Eng J Med*. 2013; 368: 1279–1290.

18. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, et al. Effects of the DASH diet al. One and in combination

with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 126–135.

19. Stessen M., Kuhle C., Hensrad D., et al. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and metaanalysis. *J Hypertens.* 2012; 30: 2245–2254.

20. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet.* 1987; 1: 647–651.

21. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003; 42: 878–884.

22. Global recommendations on physical activity for health. Geneva : World Health Organization; 2010.

23. Arya A, Rana S, Gupta S, et al. Endothelial Dysfunction: An Evolving Target in Diabetic Nephropathy. *Mol Enzymol Drug Targets.* 2016; 2(1).

24. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45.

25. Corcoran AC, Taylor RD, Page IH. Controlled Observations on the Effect of Low Sodium Dietotherapy in Essential Hypertension. *Circulation.* 1951; 3: 1–16.

26. Doronina OB, Tsoy SV, Doronina KS. Terapiya patsiyentov molodogo vozrasta s arterial'noy gipertenziyey, obuslovlennoy vegetativnoy disfunktsiyey. *Lechashchiy vrach.* 2016; 7: 6–11. (In Russ).

27. Doronina OB, Tsoy SV, Doronina KS. Protivotrevozhnaya terapiya patsiyentov s «gipertoniyey belogo khalata». *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Nevrologiya.* 2017; 9: 596–601. (In Russ).

28. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396 (10258): 1223–1249.

## МЕТАБОЛОМНЫЙ АНАЛИЗ ПЛАЗМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ

Азари А.М.<sup>1</sup>, Доронина О.Б.<sup>2</sup>, Покровский А.Г.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт медицины и психологии им. В. Зельмана Новосибирского государственного университета, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1.

<sup>2</sup>Клиника лечения боли и неврологических заболеваний «Сибнейромед», 630004, г. Новосибирск, ул. Вокзальная Магистраль, 5.

<sup>3</sup>Лаборатория молекулярной патологии Института медицины и психологии имени В. Зельмана, 630058, г. Новосибирск ул. Русская, 35.

---

### Аннотация

Представлены результаты метаболомики и последующего анализа путей плазмы у 9 пациентов обоих полов с хронической мигренью. Комбинированный анализ ВЭЖХ-МС/МС и путей выявил изменения в глицерофосфолипидах; аланин, аспартат и глутамат; никотинат и никотинамид; глиоксилат и дикарбоксилат; сфинголипиды; глицин, серин и треонин; цистеин и метионин; пантотенат и КоА; пиримидин; валин, лейцин и изолейцин; пуриновый; аргинин; бутаноат; аргинин и пролин; гистидин; пути метаболизма глицеролипидов.

**Ключевые слова:** метаболомика, хроническая мигрень, плазма, ВЭЖХ-МС/МС.

**Контакты:** Азари Арман, armanazar777@gmail.com

---

## METABOLOMIC ANALYSIS OF PLASMA IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE

Azari A.M.<sup>1</sup>, Doronina O.B.<sup>2</sup>, Pokrovskiy A.G. 1,<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State University, 630090, Novosibirsk, Pirogova str.,1;

<sup>2</sup>Clinic of pain treatments and neurological diseases "Sibneuromed", 630004, Vokzalnaya Magistral Str., 5;

<sup>3</sup>Molecular Pathology laboratory of V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, 630058, Russkaya Str. 35.

---

### Abstract

The results of metabolomics and subsequent pathways analysis of plasma in 9 patients with chronic migraine are presented. The combined HPLC-MS/MS and pathways analysis revealed statistically significant changes in glycerophospholipids; alanine, aspartate, and glutamate; nicotinate and nicotinamide; glyoxylate and dicarboxylate; sphingolipids; glycine, serine, and threonine; cysteine and methionine; pantothenate and CoA; pyrimidine; valine, leucine, and isoleucine; purine; arginine; butanoate; arginine and proline; histidine; Glycerolipid metabolism pathways.

**Keywords:** metabolomics, chronic migraine, plasma, HPLC-MS/MS.

**Contact:** Azari Arman, armanazar777@gmail.com

---

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая мигрень (ХМ) по актуальной классификации Международного общества головной боли (ICDH, 2018), представляет собой хроническое неврологическое заболевание, которое характеризу-

ется повторяющимися умеренными и сильными головными болями, возникающими 15 или более дней в месяц в течение не менее трех месяцев, при условии, что по крайней мере восемь из них соответствуют критериям мигрени. Сложность течения ХМ усугубляется симптомами, такими как пульсирующие го-

ловные боли, общей длительностью 4-72 часа, часто сопровождающиеся тошнотой, рвотой, фото- и фонophobia. Потенциальное наличие ауры перед этими головными болями добавляет тяжести к этому неврологическому состоянию [1]. Эпидемиологически хроническая мигрень зафиксирована у около 2% населения мира, с предпочтением встречаемости у женщин и частым началом в раннем взрослом возрасте [2]. Такая распространенность подчеркивает важность социо-экономического бремени и значительных нарушений, которые заболевание вносит в повседневную жизнь людей и общее качество их жизни. Понимание патогенеза хронической мигрени стало фокусом инициированного нами клинического исследования на основании теорий нейрональной гиперэксцитабельности с сопутствующими изменениями в сосудах на фоне генетической предрасположенности. Сегодня в мире и в России проводятся текущие исследования в области понимания взаимодействия нейротрансмиттеров, коркового распространения депрессии и нейроинфламации, предлагая многообещающие идеи для более целенаправленных и эффективных стратегий управления хронической мигренью. Несмотря на значительное продвижение в изучении мигрени за последний 10 лет, основная идея патогенеза до сих пор остается неясной, подталкивая ученых и нас к разработке метаболомических исследований при хронической мигрени. Несмотря на недостаточность полного понимания, метаболомика, особенно в плазме крови, выступает в роли многообещающего метода, который мог бы позволить найти неизвестные ранее связи между патологией тригеминоvascularной и нейромедиаторной систем. Этот неинвазивный подход предоставляет глобальное представление о системных изменениях, помогая выявлять биомаркеры и раскрывать сложный метаболомический ландшафт, связанный с различной патологией мозга, в том числе с хронической мигренью. Изучение метаболомики плазмы крови может дать потенциал для целенаправленных вмешательств и усовершенствования стратегий управления этим сложно поддающимся курации неврологическим состоянием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с обычным рабочим процессом нецелевого HPLC-MS/MS была выбрана группа из 9 пациентов и 10 контрольных лиц в возрасте от 17 до 46 лет. В каждой группе присутствовали 3 мужчины, остальные были женщины. Был взят образец крови из верхней конечности, помещенный в пробирки с ЭДТА для предотвращения свертывания, после чего он был центрифугирован в течение 15 минут при

3500 об/мин. Образцы были заморожены криогенно в жидком азоте для удобства транспортировки [4]. В лабораторию поступали образцы плазмы, замороженные криогенно. После одновременного размораживания и встряхивания в течение 30 секунд, 100 мкл плазмы были перенесены в промаркированные пробирки Eppendorf. К ним добавили смесь метанола и ацетонитрила, пробирки запечатали, одновременно встряхивали и затем центрифугировали. Полученный надосадочный слой был перенесен в промаркированные флаконы для анализа. Создана смесь контроля качества, и для метаболомического анализа плазменных образцов использовалась градиентная элюция с элюентами А и В согласно стандартному протоколу [5]. В эксперименте использовалась система HPLC-MS/MS, включающая семь компонентов: дегазатор (Shimadzu DGU-20A3) для удаления растворенных газов, две насосные станции (Shimadzu LC-20AD) для точной подачи подвижной фазы, автосэмплер (Shimadzu SIL-20AC) для автоматизированной инъекции образцов, печь для колонки, обеспечивающая стабильную температуру для хроматографической колонки, и масс-спектрометр (SCIEX QTRAP 6500) с использованием электроспрей-ионизации. Дополнительно использовался генератор газа (Peak Scientific Genius 3031), поставлявший азот и сухой воздух, и компьютерные интерфейсы (MultiQuant 2.1, Analyst 1.6.3) для обработки хроматограмм и управления системой. HPLC-система была настроена для протоколов HILIC и RP-LC, каждый с определенными градиентами и параметрами. Эта конфигурация облегчила точный анализ плазменных образцов, обеспечивая точные и воспроизводимые хроматографические результаты, которые были точно настроены на основе протоколов [3]. Для статистического анализа были записаны пиковые значения, соответствующие каждому метаболиту, и метаболиты с незначительными значениями были исключены. Оптимальное время удержания для каждого метаболита было определено одновременно. С использованием Analyst 1.6.3 была измерена площадь под кривой для каждого пика, результаты были экспортированы в файл Microsoft Excel. Применяя U-тест Манна-Уитни и t-тест Стьюдента, проводились статистические сравнения между контрольной группой и группой пациентов. Метаболиты с U-значениями Манна-Уитни ниже 20 считались значимыми, в то время как t-тест рассчитывал значения p, обозначая метаболиты с p-значениями менее 0,05 как значимые. Для сравнения были созданы венн-диаграмма и список метаболитов, значимых в обоих тестах. Общий значимый список метаболитов был дополнительно проанализирован в MetaboAnalyst 6.0 с использованием базы данных KEGG для исследования

метаболических путей. Топологический анализ путей в MetaboAnalyst 6.0 учитывал важность узлов на основе двух установленных метрик центральности: центральности степени и центральности посредничества. Относительная центральность между метаболитами использовалась в качестве показателя важности, учитывая, что метаболические сети представляют собой ориентированные графы. Кумулятивное воздействие путей было рассчитано в процентах на основе важности узлов метаболитов.

### Результаты

Полученные результаты суммированы в таблице 1. На рисунке 1 представлены все совпадающие пути метаболизма.

Рис 1.  
Все совпадающие пути метаболизма

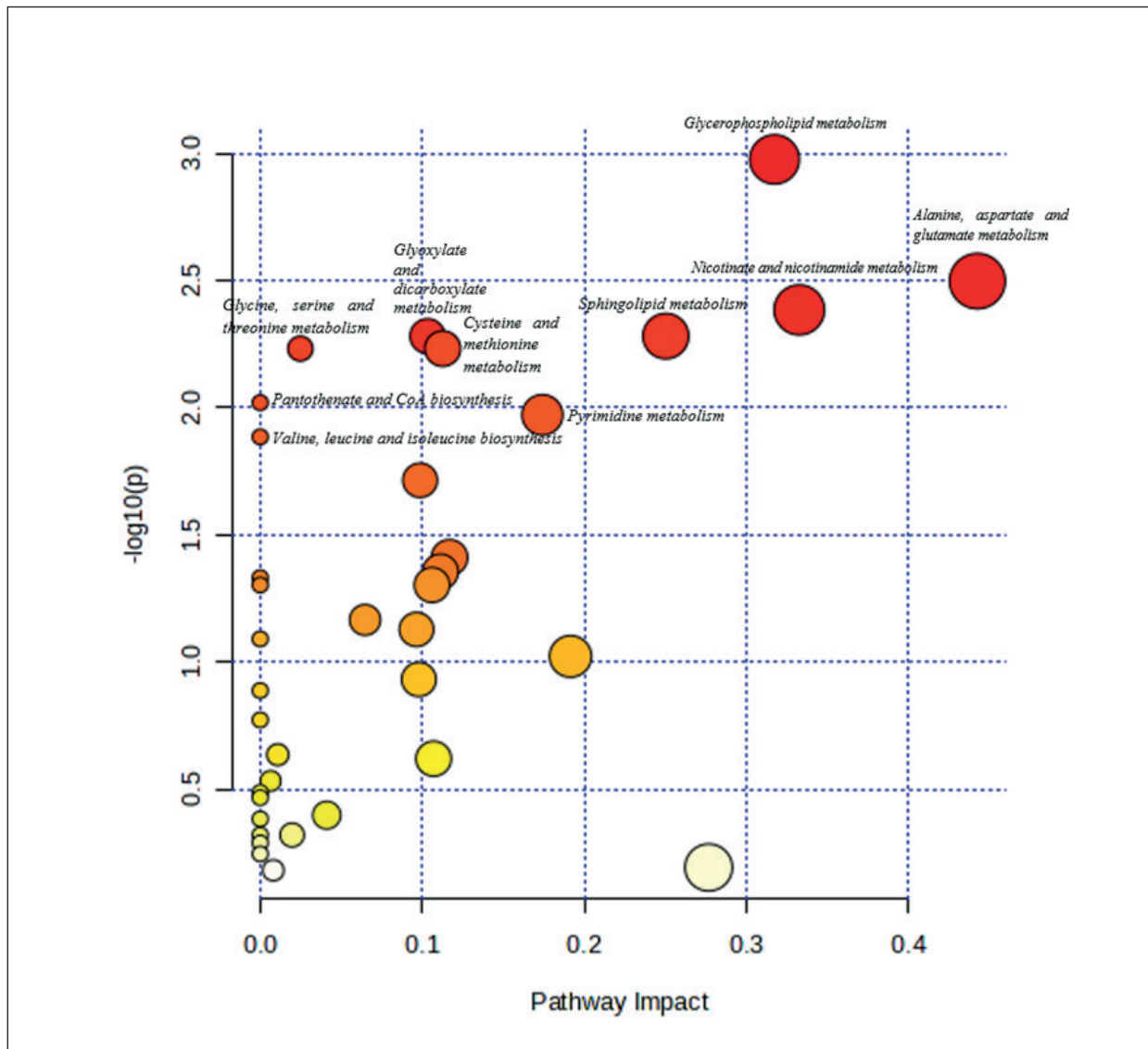


Таблица 1

Результаты анализа метаболомики плазмы крови у пациентов с хронической мигренью

Name	Total	Expected	Hits	Raw p	$-\log_{10}(p)$	Holm adjust	FDR	Impact
Glycerophospholipid metabolism	36	0,82286	5	0,001059	2,9753	0,08468	0,067062	0,31719
Alanine, aspartate and glutamate metabolism	28	0,64	4	0,003186	2,4967	0,2517	0,067062	0,44231
Nicotinate and nicotinamide metabolism	15	0,34286	3	0,004134	2,3836	0,32248	0,067062	0,33246
Glyoxylate and dicarboxylate metabolism	32	0,73143	4	0,005242	2,2805	0,4036	0,067062	0,10318
Sphingolipid metabolism	32	0,73143	4	0,005242	2,2805	0,4036	0,067062	0,25015
Glycine, serine and threonine metabolism	33	0,75429	4	0,005868	2,2315	0,44009	0,067062	0,02475
Cysteine and methionine metabolism	33	0,75429	4	0,005868	2,2315	0,44009	0,067062	0,11254
Pantothenate and CoA biosynthesis	20	0,45714	3	0,009575	2,0189	0,69897	0,095067	0
Pyrimidine metabolism	39	0,89143	4	0,010695	1,9708	0,77004	0,095067	0,17403
Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	8	0,18286	2	0,013048	1,8844	0,92642	0,10439	0
Purine metabolism	70	1,6	5	0,01933	1,7138	1	0,14058	0,09861
Arginine biosynthesis	14	0,32	2	0,03891	1,4099	1	0,24934	0,11675
Butanoate metabolism	15	0,34286	2	0,04426	1,354	1	0,24934	0,11111
Arginine and proline metabolism	36	0,82286	3	0,046707	1,3306	1	0,24934	0
Histidine metabolism	16	0,36571	2	0,049868	1,3022	1	0,24934	0
Glycerolipid metabolism	16	0,36571	2	0,049868	1,3022	1	0,24934	0,10592

\* «Total» представляет собой общее количество соединений в пути. «Hits» указывают на фактическое количество совпадений из списка существенно отличающихся метаболитов. «Raw p» – это исходное р-значение из анализа обогащения. «Holm p» – это р-значение, скорректированное с помощью метода

Хольма-Бонферрони. «FDR p» соответствует р-значению, скорректированному с помощью коэффициента ложного обнаружения. «Impact» количественно оценивает значение воздействия на путь, полученное с помощью анализа топологии

## ОБСУЖДЕНИЕ

В пути метаболизма глицерофосфолипидов наблюдались изменения в уровнях пяти метаболитов: фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидной кислоты, холина и ацетилхолина. Примечательно, что все зарегистрированные значения, за исключением ацетилхолина, были ниже в группе пациентов с ХМ. Различные факторы могут способствовать возникновению этих аномалий, включая воспалительные процессы, влияющие на липидный обмен, окислительный стресс, влияющий на перекисное окисление липидов, лекарственные эффекты, диетические факторы и потенциальное участие гормональных колебаний и генетических факторов [6-10]. Чтобы получить больше информации, может быть полезно стратифицировать анализ на основе использования лекарств и изучить корреляции между конкретными лекарствами и уровнями глицерофосфолипидов. Кроме того, рассмотрение моделей питания и статуса питания в исследуемой популяции может обеспечить более полное понимание. Тем не менее, учитывая, что ацетилхолин стимулирует расширение сосудов в плазме крови, что в первую очередь может быть связано с мигренью, хронизация мигрени может базироваться на этом явлении. Сокращение других соединений может быть оправдано рассмотрением сдвига в сторону повышения выработки ацетилхолина, истощения других компонентов. При переходе на путь метаболизма аланина, аспартата и глутамата наблюдаемое увеличение L-аспарагиновой кислоты предполагает потенциальные изменения ферментативной активности в рамках этого пути. Данные литературы указывают на то, что это явление также может быть связано с процессом старения [11-16]. Между тем, более низкие значения пировиноградной кислоты, L-глутаминовой кислоты и аденилянтарной кислоты указывают на потенциальные нарушения энергетического метаболизма и баланса нейротрансмиттеров [16-19]. В пути метаболизма никотината и никотинамида более низкие уровни никотинамида и 1-метилникотинамида предполагают нарушения в путях синтеза/утилизации и метилирования НАД<sup>+</sup>. Известно, что оба этих метаболита ингибируют активацию макрофагов человека, что позволяет предположить потенциальную корреляцию с дисрегуляцией иммуносупрессии [20, 21]. Аномальные ассоциации с L-аспарагиновой кислотой обсуждались ранее. Путь метаболизма глиоксилатов и дикарбоксилатов содержал четыре метаболита, которые демонстрировали аномальные уровни в контрольной группе. В частности, аконитовая кислота показала повышение, в то время как L-глутамино-

вая кислота, пировиноградная кислота и глицериновая кислота были ниже у пациентов. Эти результаты предполагают потенциальные изменения в гликолизе и связанных с ним путях, кроме того, такие аномалии ранее были выявлены при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Паркинсона [22]. Это наблюдение получает дополнительное значение при рассмотрении решающей роли аконитовой кислоты в нормальной функции митохондрий и связи между дисфункцией митохондриальной дыхательной цепи и различными нейродегенеративными расстройствами [23]. В контексте пути метаболизма сфинголипидов снижение уровня биоактивных липидов (сфингозин-1-фосфат, SM (d18:1/22:2 OH), SM (d18:1/18:1), GC (18:1/22:0)) указывает на потенциальные модификации клеточной сигнализации. В то время как точная роль и влияние сфингозин-1-фосфата и его рецепторов остаются несколько спорными в различной литературе, наше исследование согласуется с большинством исследований, указывающих на его участие в воспалении, регуляции сосудов и функции эритроцитов как поставщиков кислорода в тканях [24-30]. Снижение уровней SM (d18:1/22:2 OH) и SM (d18:1/18:1) может быть объяснено прямо, поскольку они напрямую связаны с сфингозин-1-фосфатом в этом пути. Однако снижение GC (18:1/22:0) в первую очередь не зависит от сфингозин-1-фосфата, и его снижение преимущественно связано с процессом старения [30]. При метаболизме глицина, серина и треонина более низкие концентрации холина, глицериновой кислоты, 2-кетомасляной кислоты и пировиноградной кислоты предполагают нарушения метаболизма аминокислот и липидов, потенциально влияющие на синтез нейротрансмиттеров. Примечательно, что любые аномалии в этом пути могут быть подвержены влиянию других путей, учитывая, что все значимые вовлеченные соединения являются общими, по крайней мере, с одним дополнительным путем. При метаболизме цистеина и метионина повышение уровня L-цистина и S-аденозил-L-метионина, наряду со снижением уровней 2-кетомасляной кислоты и пировиноградной кислоты у пациентов по сравнению с контрольной группой, свидетельствует об изменениях в метаболизме серосодержащих аминокислот и путях метилирования. Разнообразный вклад этого пути в различные гомеостатические процессы затрудняет прямую связь его дисфункции с конкретной патологией [31]. Тем не менее, имеются сообщения о том, что такая дисрегуляция связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, изменениями энергетического обмена, липидного обмена и функций печени, а также ассоциирована с раком и злокачественными новообразованиями [32-35].

В рамках пиримидинового метаболизма уровни цитидинтрифосфата, уридина, урацила и оротидина монофосфата были ниже в группе пациентов по сравнению с контрольной группой. Эти сокращения предполагают нарушения биосинтеза нуклеотидов с потенциальными последствиями для синтеза ДНК и РНК.

Мигрень, как состояние, несущее выраженное социальное бремя и снижающее качество жизни, еще и является фактором риска сосудистых катастроф в старшем возрасте, поэтому поиск диагностических маркеров и новых возможностей терапии социально значим в современной медицине и неврологии [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдаемые изменения в метаболических путях позволяют предположить, что хроническая мигрень включает в себя нарушения в трех ключевых аспектах.

### *Аминокислоты, нуклеотиды, липидный обмен*

Изменения в метаболизме аминокислот, биосинтезе нуклеотидов и метаболизме липидов предполагают потенциальное влияние на рост, деление и поддержание клеток. Наблюдаемые изменения в этих метаболических путях указывают на динамическую среду внутри клеток, на которую можно влиять через синтез и расщепление основных клеточных компонентов. Вариации серосодержащих аминокислот, уровней нуклеотидов и липидного состава в совокупности вносят свой вклад в сложный ландшафт клеточного баланса, указывая на потенциальные сдвиги в клеточном гомеостазе.

### *Пути энергетического метаболизма*

Нарушения гликолиза, функции митохондрий и связанных с ними путей энергетического метаболизма указывают на потенциальные проблемы в производстве и использовании энергии. Наблюдаемые изменения предполагают сложное взаимодействие, которое может повлиять на доступность энергетических субстратов для клеточных процессов. Изменения в метаболитах, связанные с энергетическим обменом, подчеркивают потенциальную дисрегуляцию в каскаде событий, которые обеспечивают необходимую энергию для клеточных функций, способствуя многогранному характеру патогенеза хронической мигрени.

### *Воспаление*

Признаки изменений в путях, связанных с воспалительными процессами, биологически активными липидами и потенциальными связями с клеточной сигнализацией, указывают на возможное участие воспаления в хронической мигрени. Наблюдаемые

изменения могут отражать продолжающееся генерализованное воспалительное состояние или дисбаланс защитных сил организма против воспаления.

Эти три аспекта в совокупности вносят свой вклад в сложный метаболический профиль патофизиологических и биологических процессов, ассоциированных с хронической мигренью. Взаимосвязанная природа этих путей подчеркивает системное влияние хронической мигрени на различные клеточные процессы и метаболические адаптации. Дальнейшие исследования конкретных механизмов, лежащих в основе этих изменений, продолжают нами и необходимы для более глубокого понимания патогенеза мигрени и разработки целевых терапевтических стратегий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38, N 1. P. 1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
2. Burch R.C., Buse D.C., Lipton, R.B. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity // *Neurol. Clin.* 2019. Vol. 37, N 4. P. 631–649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001
3. Yuan M., Breitkopf S.B., Yang X., et al. A positive/negative ion-switching, targeted mass spectrometry-based metabolomics platform for bodily fluids, cells, and fresh and fixed tissue // *Nat. Protoc.* 2012. Vol. 7, N 5. P. 872–881. doi: 10.1038/nprot.2012.024
4. Li K., Naviaux J.C., Bright A.T. et al. A robust, single-injection method for targeted, broad-spectrum plasma metabolomics // *Metabolomics*. 2017. Vol. 13, N 10. P. 122. doi: 10.1007/s11306-017-1264-1
5. Basov N.V., Rogachev A.D., Aleshkova M.A., et al. Global LC-MS/MS targeted metabolomics using a combination of HILIC and RP LC separation modes on an organic monolithic column based on 1-vinyl-1,2,4-triazole // *Talanta*. 2024. Vol. 267. P. 125168. doi: 10.1016/j.talanta.2023.125168
6. Contreras-Zentella M.L., Hernández-Muñoz R. Possible Gender Influence in the Mechanisms Underlying the Oxidative Stress, Inflammatory Response, and the Metabolic Alterations in Patients with Obesity and/or Type 2 Diabetes // *Antioxidants*. 2021. Vol. 10, N 11. P. 1729. doi: 10.3390/antiox10111729
7. Zhang C., Wang K., Yang L., et al. Lipid metabolism in inflammation-related diseases // *Analyst*. 2018. Vol. 143, N 19. P. 4526–4536. doi: 10.1039/C8AN01046C
8. Su J., Li S., Chen J., et al. Glycerophospholipid metabolism is involved in rheumatoid arthritis

pathogenesis by regulating the IL-6/JAK signaling pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2022. Vol. 600. P. 130–135. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.02.003

9. Holmsen H., Hindenes J.-O., Fukami M. Glycerophospholipid metabolism: Back to the future // *Thromb. Res.* 1992. Vol. 67, Is. 11. P. 313–323. doi: 10.1016/0049-3848(92)90006-V

10. Tocher D.R. Glycerophospholipid metabolism. In: Hochachka P.W., Mommsen T.P. *Biochemistry and Molecular Biology of Fishes*: Elsevier; 1995. Vol. 4, Ch. 6. P. 119–157. doi: 10.1016/S1873-0140(06)80009-3

11. Birken D.L., Oldendorf W.H. N-Acetyl-L-Aspartic acid: A literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1989. Vol. 13, Is. 1. P. 23–31. doi: 10.1016/S0149-7634(89)80048-X

12. Holeček M. Aspartic Acid in Health and Disease. *Nutrients.* 2023. Vol. 15, N 18. P. 4023. doi: 10.3390/nu15184023

13. Berlinguet L., Laliberté M. Biosynthesis of N-acetyl-L-aspartic acid in vivo and in brain homogenates // *J. Med. Chem.* 1982. Vol. 25, N 1. P. 93–96. doi: 10.1021/jm00343a020

14. Man E.H., Sandhouse M.E., Burg J., et al. Accumulation of D-Aspartic Acid with Age in the Human Brain. *Science.* 1983. Vol. 220. P. 1407–1408. doi: 10.1126/science.6857259

15. Dunlop D.S., Neidle A., McHale D., et al. The presence of free D-aspartic acid in rodents and man // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986. Vol. 141, Is. 1. P. 27–32. doi: 10.1016/S0006-291X(86)80329-1

16. Kreft M., Bak L.K., Waagepetersen H.S., et al. Aspects of Astrocyte Energy Metabolism, Amino Acid Neurotransmitter Homeostasis and Metabolic Compartmentation // *ASN Neuro.* 2012. Vol. 4, N 3. doi: 10.1042/AN20120007

17. Sonnay S., Gruetter R., Duarte J.M.N. How Energy Metabolism Supports Cerebral Function: Insights from 13C Magnetic Resonance Studies In vivo // *Front. Neurosci.* 2017. N 11. P. 288. doi: 10.3389/fnins.2017.00288

18. Vasilyev K.Y., Kiselyova A.A., Khazanov V.A. Effects of succinic and glutamic acid combination on energy metabolism in the liver of mice under conditions of hypoxia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009. Vol. 147, N 3. P. 335–338. doi: 10.1007/s10517-009-0503-5

19. Sidor K., Jeznach A., Hoser G., et al. 1-Methylnicotinamide (1-MNA) inhibits the activation of the NLRP3 inflammasome in human macrophages // *Int. Immunopharmacol.* 2023. Vol. 121. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110445

20. Biedroń R., Ciszek M., Tokarczyk M., et al. 1-Methylnicotinamide and nicotinamide: two related

anti-inflammatory agents that differentially affect the functions of activated macrophages // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2008. Vol. 56. P. 127–134. doi: 10.1007/s00005-008-0009-2

21. Gątarek P., Sekulska-Nalewajko J., Bobrowska-Korcza B., et al. Plasma Metabolic Disturbances in Parkinson's Disease Patients // *Biomedicines.* 2022. Vol. 10, N 12. P. 3005. doi: 10.3390/biomedicines10123005

22. Abela L., Spiegel R., Crowther L.M., et al. Plasma metabolomics reveals a diagnostic metabolic fingerprint for mitochondrial aconitase (ACO2) deficiency // *PloS ONE.* 2017. Vol. 12, N 5. P. e0176363. doi: 10.1371/journal.pone.0176363

23. Marfia G., Navone S., Guarnaccia L., et al. Decreased serum level of sphingosine-1-phosphate: a novel predictor of clinical severity in COVID-19 // *EMBO Mol. Med.* 2021. Vol. 13, N 1. P. e13424. doi: 10.15252/emmm.202013424

24. Rivera J., Proia R.L., Olivera A. The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity // *Nature Rev. Immunology.* 2008. Vol. 8, N 10. P. 753–763. doi: 10.1038/nri2400

25. Bryan A.M., Poeta D.M. Sphingosine-1-phosphate receptors and innate immunity // *Cell. Microbiol.* 2018. Vol. 20, N 5. P. e12836. doi: 10.1111/cmi.12836

26. Oo M.L., Thangada S., Wu M.-T. Immunosuppressive and Anti-angiogenic Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 Agonists Induce Ubiquitinylation and Proteasomal Degradation of the Receptor // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282, Is. 12. P. 9082–9089. doi: 10.1074/jbc.M610318200

27. Michaud M.D., Robitaille G.A., Gratton J.P., et al. Sphingosine-1-phosphate: a novel nonhypoxic activator of hypoxia-inducible factor-1 in vascular cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, N 6. P. 902–908. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.185280

28. Jiang X.-C., Li Z. Sphingosine-1-Phosphate and HDL Metabolism. In: *The HDL Handbook*. 3th edition. London: Academic Press; 2017. P. 153–170. doi: 10.1016/B978-0-12-812513-7.00007-0

29. Wang F., Dai Y., Zhu X., et al. Saturated very long chain fatty acid configures glycosphingolipid for lysosome homeostasis in long-lived *C. elegans* // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12, N 1. P. 5073. doi: 10.1038/s41467-021-25398-6

30. Stipanuk M.H. Metabolism of Sulfur-Containing Amino Acids: How the Body Copes with Excess Methionine, Cysteine, and Sulfide // *J. Nutr.* 2020. Vol. 150, Suppl. 1. P. 2494S–2505S. doi: 10.1093/jn/nxaa094

31. Boneberg R., Pardun A., Hannemann L., et al. High Plasma Cystine Levels Are Associated with

Blood Pressure and Reversed by CPAP in Patients with Obstructive Sleep Apnea // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, N 7. P. 1387. doi: 10.3390/jcm10071387

32. Upadhyayula P.S., Higgins D.M., Mela A., et al. Dietary restriction of cysteine and methionine sensitizes gliomas to ferroptosis and induces alterations in energetic metabolism // *Nat. Commun.* 2023. Vol. 14, N 1. P. 1187. doi: 10.1038/s41467-023-36630-w

33. Nichenametla S.N., Mattocks D.A.L., Cooke D., et al. Cysteine restriction-specific effects of sulfur amino acid restriction on lipid metabolism // *Aging Cell.* 2022. Vol. 21, N 12. P. e13739. doi: 10.1111/acer.13739

34. Peng H., Yan Y., He M., et al. SLC43A2 and NFκB signaling pathway regulate methionine/cystine restriction-induced ferroptosis in esophageal squamous cell carcinoma via a feedback loop // *Cell Death Dis.* 2023. Vol. 14, N 6. P. 347. doi: 10.1038/s41419-023-05860-7

35. Hubert L., Sutton V.R. Disorders of purine and pyrimidine metabolism, In *Clinical Aspects and Laboratory Determination. In: Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism.* Oxford: Elsevier; 2017. P. 283–299. doi: 10.1016/B978-0-12-802896-4.00009-2

36. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амалин АВ, Ахмадеева ЛР, Лебедева ЕР, Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Латышева НВ, Доронина ОБ, Ско-робогатых КВ. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.* 2022; 14(5):109-116. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116

## REFERENCES

1. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1–211. doi: 10.1177/0333102417738202

2. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019; 37(4): 631–649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001

3. Yuan M, Breitkopf SB, Yang X, et al. A positive/negative ion-switching, targeted mass spectrometry-based metabolomics platform for bodily fluids, cells, and fresh and fixed tissue. *Nat Protoc.* 2012; 7(5):872–881. doi: 10.1038/nprot.2012.024

4. Li K, Naviaux JC, Bright AT, et al. A robust, single-injection method for targeted, broad-spectrum plasma metabolomics. *Metabolomics.* 2017; 13(10): 122. doi: 10.1007/s11306-017-1264-1

5. Basov NV, Rogachev AD, Aleshkova MA, et al. Global LC-MS/MS targeted metabolomics using a

combination of HILIC and RP LC separation modes on an organic monolithic column based on 1-vinyl-1,2,4-triazole. *Talanta.* 2024; 267: 125168. doi: 10.1016/j.talanta.2023.125168

6. Contreras-Zentella ML, Hernández-Muñoz R. Possible Gender Influence in the Mechanisms Underlying the Oxidative Stress, Inflammatory Response, and the Metabolic Alterations in Patients with Obesity and/or Type 2 Diabetes. *Antioxidants.* 2021; 10(11): 1729. doi: 10.3390/antiox10111729

7. Zhang C, Wang K, Yang L, et al. Lipid metabolism in inflammation-related diseases. *Analyst.* 2018; 143(19): 4526–4536. doi: 10.1039/C8AN01046C

8. Su J., Li S., Chen J., et al. Glycerophospholipid metabolism is involved in rheumatoid arthritis pathogenesis by regulating the IL-6/JAK signaling pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2022; 600: 130–135. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.02.003

9. Holmsen H, Hindenes J-O, Fukami M. Glycerophospholipid metabolism: Back to the future. *Thromb Res.* 1992; 67(11): 313–323. doi: 10.1016/0049-3848(92)90006-V

10. Tocher DR. Glycerophospholipid metabolism. In: Hochachka PW, Mommsen TP. *Biochemistry and Molecular Biology of Fishes:* Elsevier; 1995; 4(6): 119–157. doi: 10.1016/S1873-0140(06)80009-3

11. Birken DL, Oldendorf WH. N-Acetyl-L-Aspartic acid: A literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 1989; 13(1): 23–31. doi: 10.1016/S0149-7634(89)80048-X

12. Holeček M. Aspartic Acid in Health and Disease. *Nutrients.* 2023; 15(18): 4023. doi: 10.3390/nu15184023

13. Berlinguet L, Laliberté M. Biosynthesis of N-acetyl-L-aspartic acid in vivo and in brain homogenates. *J Med Chem.* 1982; 25(1): 93–96. doi: 10.1021/jm00343a020

14. Man EH, Sandhouse ME, Burg J, et al. Accumulation of D-Aspartic Acid with Age in the Human Brain. *Science.* 1983; 220: 1407–1408. doi: 10.1126/science.6857259

15. Dunlop DS, Neidle A, McHale D, et al. The presence of free D-aspartic acid in rodents and man. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986; 141(1): 27–32. doi: 10.1016/S0006-291X(86)80329-1

16. Kreft M, Bak LK, Waagepetersen HS, et al. Aspects of Astrocyte Energy Metabolism, Amino Acid Neurotransmitter Homeostasis and Metabolic Compartmentation. *ASN Neuro.* 2012; 4(3). doi: 10.1042/AN20120007

17. Sonnay S, Gruetter, R, Duarte J.M.N. How Energy Metabolism Supports Cerebral Function: Insights from 13C Magnetic Resonance Studies In vivo. *Front*

Neurosci. 2017; 11: 288. doi: 10.3389/fnins.2017.00288

18. Vasilyev KY, Kiselyova AA, Khazanov VA. Effects of succinic and glutamic acid combination on energy metabolism in the liver of mice under conditions of hypoxia. *Bull Exp Biol Med.* 2009; 147(3): 335–338. doi: 10.1007/s10517-009-0503-5

19. Sidor K, Jeznach A, Hoser G, et al. 1-Methylnicotinamide (1-MNA) inhibits the activation of the NLRP3 inflammasome in human macrophages. *Int Immunopharmacol.* 2023; 121. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110445

20. Biedroń R, Ciszek M, Tokarczyk M, et al. 1-Methylnicotinamide and nicotinamide: two related anti-inflammatory agents that differentially affect the functions of activated macrophages. *Arch Immunol Ther Exp.* 2008; 56: 127–134. doi: 10.1007/s00005-008-0009-2

21. Gątarek P, Sekulska-Nalewajko J, Bobrowska-Korcza B, et al. Plasma Metabolic Disturbances in Parkinson's Disease Patients. *Biomedicines.* 2022; 10(12): 3005. doi: 10.3390/biomedicines10123005

22. Abela L, Spiegel R, Crowther LM, et al. Plasma metabolomics reveals a diagnostic metabolic fingerprint for mitochondrial aconitase (ACO2) deficiency. *PLoS ONE.* 2017; 12(5): e0176363. doi: 10.1371/journal.pone.0176363

23. Marfia G, Navone S, Guarnaccia L, et al. Decreased serum level of sphingosine-1-phosphate: a novel predictor of clinical severity in COVID-19. *EMBO Mol Med.* 2021; 13(1): e13424. doi: 10.15252/emmm.202013424

24. Rivera J, Proia RL, Olivera A. The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity. *Nature Rev Immunology.* 2008; 8(10): 753–763. doi: 10.1038/nri2400

25. Bryan AM, Poeta DM. Sphingosine-1-phosphate receptors and innate immunity. *Cell Microbiol.* 2018; 20(5): e12836. doi: 10.1111/cmi.12836

26. Oo ML, Thangada S, Wu M-T. Immunosuppressive and Anti-angiogenic Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 Agonists Induce Ubiquitinylation and Proteasomal Degradation of the Receptor. *J Biol Chem.* 2007; 282(12): 9082–9089. doi: 10.1074/jbc.M610318200

27. Michaud MD, Robitaille GA, Gratton JP, et al. Sphingosine-1-phosphate: a novel nonhypoxic activator of hypoxia-inducible factor-1 in vascular cells.

*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(6): 902–908. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.185280

28. Jiang X-C, Li Z. Sphingosine-1-Phosphate and HDL Metabolism. In: *The HDL Handbook.* 3rd edition. London: Academic Press; 2017. P. 153–170. doi: 10.1016/B978-0-12-812513-7.00007-0

29. Wang F, Dai Y, Zhu X, et al. Saturated very long chain fatty acid configures glycosphingolipid for lysosome homeostasis in long-lived *C. elegans*. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 5073. doi: 10.1038/s41467-021-25398-6

30. Stipanuk MH. Metabolism of Sulfur-Containing Amino Acids: How the Body Copes with Excess Methionine, Cysteine, and Sulfide. *J Nutr.* 2020; 150(Suppl. 1): 2494S–2505S. doi: 10.1093/jn/nxaa094

31. Boneberg R, Pardun A, Hannemann L, et al. High Plasma Cystine Levels Are Associated with Blood Pressure and Reversed by CPAP in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Med.* 2021; 10(7): 1387. doi: 10.3390/jcm10071387

32. Upadhyayula PS, Higgins DM, Mela A, et al. Dietary restriction of cysteine and methionine sensitizes gliomas to ferroptosis and induces alterations in energetic metabolism. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 1187. doi: 10.1038/s41467-023-36630-w

33. Nichenametla SN, Mattocks DAL, Cooke D, et al. Cysteine restriction-specific effects of sulfur amino acid restriction on lipid metabolism. *Aging Cell.* 2022; 21(12): e13739. doi: 10.1111/acel.13739

34. Peng H, Yan Y, He M, et al. SLC43A2 and NFκB signaling pathway regulate methionine/cystine restriction-induced ferroptosis in esophageal squamous cell carcinoma via a feedback loop. *Cell Death Dis.* 2023; 14(6): 347. doi: 10.1038/s41419-023-05860-7

35. Hubert L, Sutton VR. Disorders of purine and pyrimidine metabolism, In *Clinical Aspects and Laboratory Determination.* In: *Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism.* Oxford: Elsevier; 2017. P. 283–299. doi: 10.1016/B978-0-12-802896-4.00009-2

36. Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, Akhmadeeva LR, Lebedeva ER, Osipova BB, Asimova YUE, Latysheva NV, Doronina OB, Skorobogatikh KV. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: consensus of experts of the Russian Society for the Study of Headache. *Neurology, neuropsychiatry and psychosomatics.* 2022; 14(5): 109–116. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ).

УДК 616.98:578.834.1]:616.8

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГКБ №1 Г. НОВОСИБИРСКА

Семенова Л.А.<sup>1</sup>, Денисова О.А.<sup>1</sup>, Доронин Б.М.<sup>2</sup><sup>1</sup> ГБУЗ НСО ГКБ №1, г. Новосибирск<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет

### Аннотация

В статье описываются варианты поражения центральной и периферической нервной системы у пациентов с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19, проходивших лечение в неврологическом отделении ГКБ №1 в г. Новосибирске.

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, инсульт, полинейропатия, неврологические заболевания, коагулопатия.

**Контакты:** Денисова Ольга Анатольевна, denisova-250@mail.ru

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19 IN PATIENTS OF THE NEUROLOGICAL DEPARTMENT OF THE NOVOSIBIRSK STATE CLINICAL HOSPITAL No. 1

Semenova L.A.<sup>1</sup>, Denisova O.A.<sup>1</sup>, Doronin B.M.<sup>2</sup><sup>1</sup> GBUZ NSO GKB No.1, Novosibirsk<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University

### Abstract

The article describes the variants of damage to the central and peripheral nervous system in patients with the diagnosis of the new coronavirus infection COVID-19, who were treated at the neurological department of the State Clinical Hospital No. 1 in Novosibirsk.

**Keywords:** coronavirus, COVID-19, stroke, polyneuropathy, neurological diseases, coagulopathy.

**Contact:** Denisova Olga Anatolievna, denisova-250@mail.ru

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 года определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, как COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2.

Коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных ин-

фицировать животных, как естественных хозяев, и человека, у которого могут вызывать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS).

SARS-CoV-2 – оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus. Для представителей семейства Coronaviridae характерны выявляемые на поверхности вирусной частицы при электронной микроскопии булавовидные шипы (пепломеры), выглядящие как

корона. Исходный штамм, выделенный из образцов от пациентов, госпитализированных в Ухани в декабре 2019 года, является референсным геномом для всех последующих, полученных при секвенировании, последовательностей. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетических линий, при этом большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеет функционального и прикладного значения [1].

Инфицирование клетки хозяина происходит посредством связывания спайк-протеина вируса и рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). Экспрессия АПФ2 обнаружена в легочной ткани (альвеолоциты II типа), миокарде, почках, эндотелии, эпителии кишечника, что определяет вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов. В процессе слияния вируса с клеткой для активации вирусного S-белка участвуют ферменты семейства трансмембранных сериновых протеаз. Спайк-протеины коронавирусов похожи, но не одинаковы, а сродство COVID-19 к рецептору АПФ2 в 10–20 раз выше, чем у возбудителя ТОРС. Между тем структурно и пространственно спайк-белки у этих двух возбудителей схожи на 74%.

Задолго до текущей пандемии изоляты коронавируса выделяли из головного мозга пациентов с рассеянным склерозом. Некоторые авторы считают коронавирусы оппортунистами центральной нервной системы (ЦНС), имеющими тропность в большей степени к глиальным структурам и играющими определенную роль в развитии менингоэнцефалитов, эпилептиформных расстройств, хронической головной боли, когнитивных и поведенческих нарушений. В патогенезе неврологических расстройств можно выделить несколько потенциальных механизмов: прямое вирус-индуцированное поражение нервной ткани, гипоксия, параинфекционные иммуно-опосредованные механизмы и нарушения со стороны других органов и систем, вызванные активацией системного воспаления.

После начала пандемии практически сразу более чем у 30% пациентов стали выявляться неврологические проявления заболевания. Экспрессия в организме человека известных генов, опосредующих проникновение SARS-CoV-2 в клетки человека, совпадает с полиорганной картиной проявлений COVID-19. Вирус определенно может преодолевать гематоэнцефалический барьер, и доказательством тому служит выявление его генетического материала в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Нервные клетки экспрессируют не только рецепторы к ангиотензину-2 (AT-2). По данным Атласа белковых последовательностей человека, в коре головного мозга, гиппокам-

пе и хвостатом теле присутствует трансмембранная сериновая протеаза-4. Часть авторов сообщает факт, что у пациентов и экспериментальных животных высокие концентрации вируса, обнаруженные в стволовых структурах головного мозга, дают основания обсуждать значение прямого вирусного поражения дыхательного центра в патогенезе респираторной недостаточности. Другие утверждают, что анализы аутопсийных образцов от пациентов с COVID-19 не подтвердили присутствие этого вируса в головном мозге, но неврологические проявления, наблюдаемые у лиц с COVID-19 и выделение других коронавирусов человека из неврологических образцов подтверждают нейротропность SARS-CoV-2.

Для многих вирусов подтверждено проникновение в ЦНС посредством ретроградного транспорта по обонятельным путям. SARS-CoV-2 поступает на рецепторы АПФ2 нейронов и глиальных клеток главным образом через ЦСЖ, обонятельный и тройничный нерв, нейрональную диссеминацию и гематогенные пути. К поражению головного мозга приводит гематогенная диссеминация COVID-19 или ретроградный аксональный транспорт во время ранней или более поздней фазы инфекции [2].

Возможные пути распространения SARS-CoV-2 в ЦНС:

а) После того, как SARS-CoV-2 вдыхается в полость носа, вирус может перемещаться в ЦНС посредством ретроградного аксонального транспорта по сенсорным обонятельным нервам через решетчатую пластинку. Этот путь позволяет обходить ГЭБ.

б) SARS-CoV-2 может распространиться в системный кровоток. Достигнув ГЭБ, SARS-CoV-2 может вторгаться в эндотелиальные клетки за счет взаимодействия с белками, образованными эндотелиальными клетками ГЭБ, или фагоцитоза иммунными клетками.

с) В обоих случаях инфицированные SARS-CoV-2 выделяют интерфероны типа I, которые предупреждают соседние и иммунные клетки о присутствии патогена. В нормальных условиях инфицированные клетки уничтожаются иммунными клетками хозяина, чтобы предотвратить дальнейшую репликацию и распространение SARS-CoV-2.

Эти механизмы называют трансцеллюлярной миграцией, параклеточной миграцией (стратегия «троянского коня») [3].

По данным системного обзора, неврологические нарушения, которые могут возникать до появления симптомов инфицирования и в последующие периоды течения заболевания, выявляются у 25% больных и требуют оказания неотложной помощи. К ним относятся ажитация, панические атаки, спутанность

сознания, психомоторное возбуждение, дезориентация, делирий, сомноленция, оглушение, сопор, кома, эпилептические приступы, церебральные дисгемии. Из известных форм сосудистой патологии на долю инфаркта мозга приходится 5–31%, на геморрагический инсульт — до 6%, тромбоз венозных синусов и вен — по 0,5%. Развитие спутанности, потери сознания у 8–15% больных, возможно, причинно связано (помимо острого нарушения мозгового кровообращения) с регионарным воспалением, венозным застоем, отеком, гипоксией мозга, повышением интракраниального давления, возникновением неконвульсивного эпилептического статуса [4].

Частота неврологических осложнений SARS-CoV-2 в настоящий момент точно неизвестна, но имеется тенденция к тому, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 чаще имеют неврологические симптомы, чем пациенты с легкой формой.

Головная боль, миалгия, головокружение и утомляемость являются наиболее часто описываемыми неспецифическими симптомами так называемого Long COVID. В ретроспективном исследовании из 214 пациентов, поступивших с COVID-19 в больницу г. Ухань, у 36,4% были какие-либо неврологические проявления. В 24,8% случаев речь шла об изолированном поражении ЦНС, в 21,4% поразились периферические нервы, в остальных случаях речь шла о комбинированном поражении, включая вегетативную дисфункцию. Наиболее частыми неврологическими симптомами были головокружение (17%), головная боль (13%), нарушение вкуса и обоняния (8%). Неврологические симптомы чаще встречались у пациентов с тяжелой формой COVID-19: 45,5% против 30% с легкой [5].

Для выявления закономерностей течения неврологических заболеваний при COVID-19 было проанализировано 34 истории болезни стационарных пациентов. Из них 67% составляли женщины, 33% — мужчины. 28 человек проходили с поражением центральной нервной системы, 6 человек — с поражением периферической нервной системы. Средний возраст исследуемых пациентов — 70,2 года.

Одним из наиболее тяжелых осложнений COVID-19 является ОНМК, часто встречающееся у пожилых людей. Согласно данным World Stroke Organization, риск развития ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с COVID-19 составляет от 2,8 до 8,7% в первые дни после появления симптомов респираторного заболевания, в среднем через 7 дней после появления симптомов COVID-19. Кроме того, смертность от инсульта среди пациентов с COVID-19 в 5–6 раз выше, чем у пациентов без COVID-19.

Факторами риска более тяжелого течения и смер-

ти при COVID-19 являются мужской пол, возраст старше 65 лет, курение, ожирение, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета и кардиоваскулярного заболевания. Очевидно, что факторы риска инсульта и тяжелого течения острого респираторного синдрома одинаковы. К тому же у пациентов пожилого возраста чаще встречаются нарушения мозгового кровообращения, которые чаще приводит к летальному исходу.

Наиболее часто при COVID-19 развивается ишемический инсульт (ИИ) — согласно исследованиям, в 90,3% случаев. Причем в 65–70% случаев ИИ имеет неуточненную этиологию, а в 9,9–22% — причиной ИИ является кардиоэмболия. Для инсульта при COVID-19 наиболее характерно поражение крупных сосудов. Вероятность поражения крупных сосудов у пациентов с COVID-19 в 2,4 раза выше, чем у пациентов без COVID-19. Отмечается, что чаще всего при ИИ на фоне COVID-19 поражаются лобные и височно-теменные отделы, что может быть связано с большей площадью отмеченных структур. Мультифокальные инсульты отмечаются в 10–28% случаев. Поражение сердца и клинически значимые аритмии отмечаются примерно у 10% госпитализированных с COVID-19 и у 20–40% пациентов, требующих интенсивной терапии при коронавирусной инфекции. У пациентов нередко возникают миокардиты, кардиомиопатии, сердечная недостаточность и аритмии. Изменения в работе сердца усугубляются гиперкоагуляцией с формированием тромбов, что может повышать риск развития кардиоэмболического инсульта [6].

В нашем исследовании из больных с цереброваскулярной патологией 1 пациент перенес геморрагический инсульт (3,6%), 27 пациентов — ишемический инсульт (96,4%): 17 человек (60,7%) с ишемическим инсультом атеротромботического подтипа (по классификации TOAST), 10 человек с ишемическим инсультом кардиоэмболического подтипа (35,7%). С первичным ОНМК — 23 человека (82,1%), 5 человек с повторным сосудистым событием (17,9%).

В среднем, присоединение COVID-19 происходило на 8-й день от момента госпитализации. ОРВИ без пневмонии болели 4 пациента (11,7% исследуемых, все пациенты с основной клинической нозологией «полинейропатия»). 11 больных перенесли пневмонию легкой степени тяжести (32,4%), 10 человек — средней степени (29,4%), 9 человек — тяжелой степени тяжести (26,5%).

Причинами развития ишемического инсульта при COVID-19 являются артериальная гипотензия, ишемия, воспаление миокарда, нарушения сердечного ритма, реологии и свертывающей системы крови, возникающие у больных с тяжелой, молниеносной

пневмонией и/или с острым респираторным дистресс-синдромом. Предрасполагающие факторы, они же предикторы, – пожилой и старческий возраст, патология сердца (миокардит, инфаркт миокарда, кардиомиопатия), фибрилляция предсердий, интубация, ИВЛ, нестабильность системной гемодинамики, эндотелиальная дисфункция, прокоагулянтная активность, резкое возрастание уровня мозгового натрий-уретического пептида В-типа, его предшественника NT-proBNP, сердечных тропонинов, D-димера, фибрина, наличие атеросклеротических бляшек, локального или тандемного стеноза магистральных артерий шеи и головы.

В нашем исследовании из больных с цереброваскулярной патологией гипертоническую болезнь имели 27 человек (96,4%), аритмии – 6 человек (21,4%), сахарный диабет 2 типа – 11 человек (39,3%), онкологическое заболевание – 1 человек (3,6%), что соответствует общемировым данным.

Общая продолжительность лечения в стационаре больных с ОНМК составила 23,3 дня. В реанимацию с ОНМК были госпитализированы 10 человек, из них 5 потребовалась респираторная поддержка в виде искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Минимальное нахождение на ИВЛ составило 3 дня, максимальное – 26 дней. В ОРИТ пациенты проводили в среднем 14,1 дня.

По современным данным, инвазивная ИВЛ у пациентов с общим респираторно-дыхательным синдромом (ОРДС), обусловленным инфекцией, вызываемой SARS-CoV-2, сопровождается высокой летальностью как за счет особенностей течения заболевания (развитие микротромботических нарушений вследствие прямого повреждения эндотелия сосудов, альвеол, развития синдрома патологической проницаемости сосудистой стенки, вазоплегии и повреждения эндотелия, обусловленных развитием «цитокиновой бури»), нарушения ауторегуляции легочного кровотока, так и за счет высокого риска вентилятор-ассоциированного повреждения легких, повреждающего воздействия избыточного инспираторного усилия, способствующего развитию высокого транспульмонального градиента давления [7].

Проводилась оценка динамики в конце лечения по шкале Рэнкина: с положительной динамикой к моменту выписки – 28% пациентов, с отрицательной динамикой – 28%, без динамики от момента поступления – 44%. Летальный исход произошел у 8 человек (28% больных с ОНМК).

Общее количество больных с поражением периферической нервной системы составило 6 человек. Минимальный срок стационарного лечения составлял 20 дней, максимальный – 163 дня. В этой

подгруппе пациентов летальных исходов не наблюдалось. Через ОРИТ проходил 1 пациент с респираторной поддержкой (ИВЛ) длительностью 58 дней. Оценка выраженности неврологических нарушений при полинейропатии проводилась по адаптированной шкале инвалидизации INCAT. Средний балл у пациентов с полинейропатией составил – 3,4 балла, что соответствует умеренному поражению верхних или нижних конечностей (максимальный балл – 10) [8]. У всех 5 пациентов был исследован ликвор: у одного больного белково-клеточный состав без патологии, у 4-х клеточно-белковая диссоциация с небольшим лимфоцитарным плеоцитозом.

Из сопутствующей патологии у больных с сочетанием коронавирусной инфекции и полинейропатии выявлены гипертоническая болезнь у 2-х человек, сахарный диабет 2 типа у 1 человека, гипотиреоз у 2-х человек, аутоиммунный тиреоидит – у 1 человека, саркоидоз – у 1 человека.

Также у пациентов с сочетанием неврологической патологии и новой коронавирусной инфекции исследовались параклинические показатели. Средний уровень лейкоцитов у пациентов при поступлении и при выписке изменялся незначительно:  $9,5 \cdot 10^9$  лейкоцитов при поступлении и  $9,6 \cdot 10^9$  в конце срока стационарного лечения. Были рассмотрены средние уровни лимфоцитов при поступлении – 20,9%, при выписке – 18,7%, нейтрофилов – 69,7% и 65,9%, моноцитов 8,7% и 6,6% соответственно. У 17% пациентов наблюдался лейкоцитоз, у 3% – лейкопения, у 47% лейкоциты в пределах референсных значений.

Были рассмотрены показатели коагулограммы. По совокупности показателей 11,8% пациентов имели наклонность к гипокоагуляции (4 пациента), 35,3% – гиперкоагуляцию (12 человек), 52,9% – нормокоагуляцию (18 человек).

По мировым данным, от 20 до 55% пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеют лабораторные признаки коагулопатии. У них отмечают увеличение уровня D-димера почти в 2 раза, удлинение протромбинового времени, умеренная тромбоцитопения и снижение уровня фибриногена [5].

По нашим данным, укорочение ПТВ наблюдалось в 13,3% случаев, нормокоагуляция в 80% случаев, удлинение ПТВ у 6,7% пациентов. У 50% больных отмечалось повышение уровня фибриногена, у оставшихся 50% – фибриноген в пределах референсных значений. Тромбоцитопения наблюдалась у 8,8%, тромбоцитоз у 2,9%, у 88,3% в пределах референсных показателей.

Интерес к коагулопатии при COVID-19 связан с тем, что её наличие ассоциируется с риском смерти. Кроме того, у больных COVID-19 часто находят

артериальный и венозный тромбоз. Данные электронной микроскопии свидетельствует о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространённого тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неангиогенеза.

#### Выводы

Итак, по данным нашего ретроспективного анализа было еще раз подтверждено наличие склонности к коагулопатии у пациентов с ОНМК при присоединении COVID-19. Важным фактором риска возникновения ОНМК являлось наличие сердечно-сосудистой патологии: гипертоническая болезнь, нарушение сердечного ритма. Более трети пациентов с ОНМК и COVID-19 имели в качестве сопутствующей патологии сахарный диабет 2 типа. Пациентам с полинейропатиями и COVID-19 требовались более длительные сроки стационарного лечения. Течение их неврологической патологии обуславливалось влиянием перекрестного антигенного поражения при основном заболевании и COVID-19. Поражение периферической нервной системы носило умеренный характер. Однако несмотря на длительные сроки нахождения в стационаре, значимого восстановления к концу периода лечения не происходило, что несомненно повлияло на качество жизни данной категории пациентов. У пациентов с сочетанием ОНМК и COVID-19 также не происходило к концу срока лечения значимого снижения неврологического дефицита, что в последующем приводило к инвалидизации пациента.

Проблема сочетания неврологической патологии и COVID-19 будет неизбежно сопровождать современное здравоохранение и не потеряет своей актуальности в том числе из-за нарастающей роли симптомов Long COVID. В целях повышения качества жизни пациентов и снижения вероятности возможной инвалидизации требуется акцентирование внимания на дальнейших исследованиях роли коронавирусной инфекции в течении неврологических заболеваний и возможностях реабилитационного резерва наших пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15» (утв. Министерством здравоохранения РФ 22 февраля 2022 г). Москва; 2020. Доступно по: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/profilaktika-diagnostika-i-lechenie-novoj-koronavirusnoj-infekczii-covid-19-versiya-15-22.02.2022.pdf>. Ссылка активна на 12 ноя-

бря 2023.

2. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., и др. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации // Лечащий врач. 2021. Т. 24, № 2. С. 54–60. doi: 10.26295/OS.2021.63.96.011

3. Макагонов Г.А. Неврологические последствия COVID-19. Лекция для врачей [Internet]. Доступно по: <https://shopdon.ru/blog/nevrologicheskie-posledstviya-covid-19/?ysclid=11noli2f24>. Ссылка активна на 28 октября 2021.

4. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., и др. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 2. С. 60–80. doi: 10.17816/clinpract34851

5. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., и др. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы // Сеченовский вестник. 2021. Т. 12, № 3. С. 56–67. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67

6. Никитина А.Ю., Чимагомедова А.Ш., Левин О.С. Неврологические проявления COVID-19 у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2021. Т. 121, № 10–2. С. 5–15. doi: 10.17116/jnevro20211211025

7. Матюшков Н.С., Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н., и др. Респираторная поддержка у пациентов с COVID-19. Опыт инфекционного госпиталя в Коммунарке: одноцентровое ретроспективное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. № 3. С. 47–60. doi: 10.21320/1818-474X-2021-3-47-60

8. Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России // Нервно-мышечные болезни. 2021. Т. 11, № 4. С. 26–33. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33

#### REFERENCES

1. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 15» (utv. Ministerstvom zdravookhraneniya RF 22 fevralya 2022 g). Moscow; 2020. Available at: [https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/profilaktika-diagnostika-](https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/profilaktika-diagnostika-i-lechenie-novoj-koronavirusnoj-infekczii-covid-19-versiya-15-22.02.2022.pdf)

i-lechenie-novoj-koronavirusnoj-infekczii-covid-19.-versiya-15-22.02.2022.pdf. Accessed: 12 Nov 2023. (In Russ).

2. Dem'yanovskaya EG, Kryzhanovskiy SM, Vasil'yev AS, et al. Nevrologicheskiye aspekty COVID-19. Taktika vedeniya patsiyentov nevrologom s uchetom epidemiologicheskoy situatsii. *Lechashchiy vrach*. 2021; 2(24): 54–60. doi: 10.26295/OS.2021.63.96.011 (In Russ).

3. Makagonov GA. Nevrologicheskiye posledstviya SOVID-19. Lektsiya dlya vrachey [Internet]. Available at: <https://shopdon.ru/blog/nevrologicheskie-posledstviya-covid-19/?ysclid=11no1i2f24>. Accessed: 28 Oct 2021. (In Russ).

4. Belopasov VV., Yashu YA, Samoylova YeM., et al. Porazheniye nervnoy sistemy pri SOVID-19. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11(2): 60–80. doi: 10.17816/clinpract34851 (In Russ).

5. Dolgopolov IS, Mentkevich GL, Rykov MYU, et al. Neurological disorders in patients with long covid syndrome and cell therapy methods for their correction a

literature review. *Sechenovskiy vestnik*. 2021; 12(3): 56–67. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67 (In Russ).

6. Nikitina AYU, Chimagomedova ASH, Levin OS. Neurological complications of COVID-19 in elderly people. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypusk*. 2021; 121(10–2): 5–15. doi: 10.17116/jnevro20211211025 (In Russ).

7. Matyushkov NS, Tyurin IN, Avdeykin SN, et al. Respiratory support in COVID-19 patients in kommunarka hospital: a single-centered, retrospective study. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2021; 3: 47–60. doi: 10.21320/1818-474X-2021-3-47-60 (In Russ).

8. Arestova AS, Mel'nik YeA, Zaytsev AB, et al. Inflammatory neuropathy cause and treatment (incat) scale for the assessment of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Nervno-myshechnyye bolezni*. 2021; 11(4): 26–33. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33 (In Russ).

## АНАЛИЗ ГИДРОЛИЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ АУТО-АНТИТЕЛ ИЗ СЫВОРОТКИ И ЛИКВОРА ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Доронин В.Б.<sup>1</sup>, Невинский Г.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

### **Аннотация**

*В статье приводятся результаты изучения активности компонентов ликвора и сыворотки в гидролизе белков и нуклеиновых кислот у пациентов с РС, а также сравнительный анализ активности абзимов сыворотки и ликвора у одного и того же пациента.*

**Ключевые слова:** абзимы, рассеянный склероз, ауто-антитела, основной белок миелина

**Контакты:** Доронин Василий Борисович, vasily.doronin@gmail.com

## ANALYSIS OF HYDROLYZING ACTIVITY OF AUTO-ANTIBODIES FROM SERUM AND CEREBRO-SPINAL FLUID OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Doronin V.B.<sup>1</sup>, Nevinsky G.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup> FSBI Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

### **Abstract**

*The article presents the results of studying the activity of the components of cerebrospinal fluid and serum in the hydrolysis of proteins and nucleic acids in patients with MS, and a comparative analysis of the activity of serum and cerebrospinal fluid enzymes in the same patient.*

**Keywords:** abzymes, multiple sclerosis, auto-antibodies, myelin basic protein

**Contact:** Doronin Vasily Borisovich, vasily.doronin@gmail.com

### **ВВЕДЕНИЕ**

Рассеянный склероз (РС) – воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), клиническая картина которого возникает в результате каскада аутоиммунных реакций, приводящих к появлению различных неврологических симптомов – чувствительных, двигательных, координаторных, зрительных и когнитивных нарушений. Заболевание наиболее часто встречается в молодом возрасте, может приводить к быстрой и прогрессирующей инвалидизации, и представляет

таким образом значимую социально-экономическую проблему.

Иммунологической основой болезни считается наработка антител против специфических компонентов аксонов в ЦНС – основного белка миелина (ОБМ) и миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (МОГ), которая в последующем приводит к демиелинизации аксонов, а затем и к дегенерации нейронов. Нарастающая нейродегенерация является основным патогенетическим механизмом прогрессирования РС, которое может начаться позднее, после рецидивирующе-ремиттирующей фазы (вторичное прогрессирова-

ние) или быть главным паттерном течения с момента дебюта симптомов РС (первично-прогрессирующее течение).

Изучение абзимов (antibody enzymes) – антител с каталитическими свойствами – началось с обнаружения способности катализировать вазоактивный интестинальный пептид антителами, полученными из сыворотки пациента с бронхиальной астмой [1]. В дальнейшем были описаны каталитические антитела при самых разных заболеваниях – аутоиммунных, вирусных, эндокринных, онкологических и даже психиатрических [2-5].

При РС исследования по качественной и количественной оценке абзимов проводятся в течение нескольких десятилетий [6], ранее выполненные ра-

боты включают оценку каталитической активности сыворотки и отдельных подклассов Ig в гидролизе ОБМ и ДНК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Антитела из ликвора и крови 15 пациентов (11 женщин и 4 мужчины), удовлетворяющих критериям клинически или лабораторно подтвержденного диагноза РС, характеристики которых описаны в таблице 1, были использованы для анализа их каталитических активностей в гидролизе ДНК, ОБМ и олигосахаридов. Из них 13 пациентов были с ремиттирующим (РР), а два с первично прогрессирующим (ПП) течением болезни.

**Таблица 1**  
Некоторые характеристики пациентов с РС

Номер пациент	Пол	Возраст, годы	Тип течения	Клиническая активность **	МРТ активность ***
1	муж.	59	ПП	Да	да
2	жен.	28	РР	Нет	нет
3	жен.	36	РР	Да	да
4	муж.	26	РР	Да	нет
5	муж.	49	РР	Нет	нет
6	жен.	20	РР	Да	нет
7	жен.	46	ПП	Да	нет
8	жен.	51	РР	Да	да
9	жен.	31	РР	Да	нет
10	жен.	26	РР	Нет	нет
11	жен.	43	РР	Да	да
12	муж.	45	РР	Да	да
13	жен.	30	РР	Нет	да
14	жен.	60	РР	Да	нет
15	жен.	34	РР	Да	да

\* Рецидивирующе-ремиттирующий (РР) и первичный прогрессирующий (ПП) РС.

\*\* Клиническая активность – наличие рецидива во время отбора проб.

\*\*\* МРТ-активность – наличие или отсутствие очагов, накапливающих гадолиний, при МРТ обследовании.

Поликлональные IgG из ликвора и сыворотки больных РС очищали хроматографией на белке G-сефарозе в условиях удаления неспецифически связанных белков с последующей гель-фильтрацией, согласно ранее опубликованному протоколу [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сначала мы оценили относительную концентрацию общего белка в ликворах и сыворотках пациентов с РС (таблица 2). Относительные концентрации общего белка ликворов (в диапазоне 0,26–0,66 мг/мл) и сывороток (47–74 мг/мл) у пятнадцати пациентов с РС были различны. Средняя концентрация общего белка в сыворотке примерно в 130 раз превышала аналогичный показатель ликвора (62,5±6,7 мг/мл и 0,48±0,09 мг/мл соответственно), корреляция между

этим значениями была отрицательной (КК = -0,12). Относительные концентрации суммарных поликлональных IgG в сыворотке и ликворе были измерены с помощью специальной тест-системы иммуноблоттинга. Относительная концентрация суммарных поликлональных IgG в сыворотке крови в 167 раз превышала аналогичный показатель ликвора (7,9–16,6 мг/мл, среднее значение 11,7±1,8 мг/мл, 0,02–0,19 мг/мл, среднее значение 0,07±0,04 мг/мл соответственно), корреляция была слабоположительной, КК = +0,07.

Таблица 2

Относительное содержание различных IgG и АТ против ОБМ в сыворотках и ликворах пациентов с РС\*

Суммарный белок (СБ) или тип IgG	Среднее значение ± среднее отклонение (мг/мл и %)*					
	Сыворотка крови		Ликвор		Отношение величин 1 и 3, (мг/мл)**	Отношение (%) величин 2 и 4, **
	АТ или СБ <sup>†</sup> , мг/мл (параметр 1)	АТ, % (параметр 2)	АТ или СБ <sup>†</sup> , мг/мл (параметр 3)	АТ, % (параметр 4)		
Суммарный белок (СБ)	62,5±6,7	100	0,48±0,09	100	136	1,0
Сумма IgG	11,7±1,8	100	(6,0±3,1) × 10 <sup>-2</sup>	100	195	1,0
λ-IgG	1,4±0,07	12,3±0,6	(0,48±0,1) × 10 <sup>-2</sup>	8,0±1,7	292	1,54 (1,4×10 <sup>-6</sup> )
κ-IgG	10,3±0,07	87,7±0,6	(5,52±0,1) × 10 <sup>-2</sup>	92±1,7	187	0,95 (1,2×10 <sup>-6</sup> )
IgG1	6,3±1,2	53,6±10,6	(2,42±0,16) × 10 <sup>-2</sup>	40,4±2,7	260	1,3 (4,6×10 <sup>-4</sup> )
IgG2	4,2±0,9	36,0±9,8	(2,94±0,18) × 10 <sup>-2</sup>	49,0±3,0	143	0,73 (3,7×10 <sup>-4</sup> )
IgG3	0,66±0,14	5,6±1,2	(0,49±0,04) × 10 <sup>-2</sup>	8,2±0,6	135	0,68 (9,3×10 <sup>-6</sup> )
IgG4	0,56±0,15	4,8±1,3	(0,15±0,02) × 10 <sup>-2</sup>	2,5±0,4	373	1,92 (1,5×10 <sup>-5</sup> )

\* Усредненные значения, измеренные в случае пятнадцати отдельных пациентов с РС как среднее значение □ среднее отклонение; для каждого значения индивидуальных пациентов использовалось среднее из трех измерений; погрешность определения этих значений не превышала 7–10%.

\*\* Приведено отношение средних значений.

□ Использовали препараты разного разведения: ликвора в 5 раз и сыворотки в 100 раз; относительное содержание было рассчитано для 100-кратного разведения ликвора и сыворотки.

□ СБ, суммарный (общий) белок в анализируемых препаратах ликвора и сыворотки

Затем была проведена очистка IgG из сыворот-

ки и ликвора аффинной хроматографией на белке G-сефарозе, концентрация IgG оценивалась в пиках, элюируемых из сорбента кислотным буфером. Относительная концентрация суммарных поликлональных IgG, определенная двумя разными методами, была одинаковой в пределах экспериментальных ошибок. Показано, что концентрация суммарного белка в ликворе была выше в 6,9 раза, чем у суммарных IgG, для сыворотки эта же разница была в 1,3 раза ниже.

Проведена оценка относительной концентрации анти-ДНК АТ в ликворе и в сыворотке крови пациентов с РС. Для оценки относительной концентрации анти-ДНК АТ ликвор разводили в 2 раза; значения для всех препаратов ликвора были сопоставимы

(диапазон 0,21–0,24 ед. А450 в расчете на СМЖ без разведения; среднее значение  $0,22 \pm 0,008$  ед. А450). Сыворотку разводили в 1000 раз, ее значения относительной концентрации были значительно выше (диапазон 110–2000 ед. А450 в расчете на сыворотку без разведения; среднее значение  $437 \pm 311$  ед. А450).

Важным результатом данной работы является сравнение относительной активности абзимов из сыворотки крови и ликвора больных РС. Было показано, что активность IgG из ликвора намного выше, чем из сыворотки: ДНКазная в 48,5 раз, ОБМ-гидролизующая в 58,6 раз и амилазная активность в 30 раз (таблица 3).

**Таблица 3**

Относительные значения  $k_{cat}$  и коэффициенты корреляции между этими значениями для 15 препаратов IgG из сыворотки крови и ликвора при гидролизе МГО, ДНК и ОБМ\*

Номер пациента	Амилазная активность IgG сыворотки; $k_{cat}$ , мин <sup>-1</sup>	Амилазная активность IgG ликвора; $k_{cat}$ , мин <sup>-1</sup>	ДНКазная активность IgG сыворотки $\times 10^{-3}$ ; $k_{cat}$ , мин <sup>-1</sup>	ДНКазная активность IgG ликвора $\times 10^{-2}$ ; $k_{cat}$ , мин <sup>-1</sup>	ОБМ-гидролизующая активность IgG сыворотки $\times 10^{-3}$ ; $k_{cat}$ , мин <sup>-1</sup>	ОБМ-гидролизующая активность IgG ликвора; $k_{cat}$ , мин <sup>-1</sup>
Номер параметра	1	2	3	4	5	6
1	1,84	15,4	2,7	8,0	1,7	0,33
2	0,58	6,3	0,79	10,9	0,51	0,044
3	0,73	7,8	0,54	11,8	2,0	0,18
4	1,44	12,9	1,7	8,2	5,2	0,17
5	0,20	4,5	1,6	8,5	0,44	0,008
6	0,25	18,7	1,7	8,2	14,0	0,1
7	0,23	21,2	2,0	8,2	5,9	0,26
8	0,51	6,1	2,7	2,0	5,6	0,53
9	0,61	43,2	2,6	1,8	6,8	0,6
10	0,45	17,9	1,2	3,2	6,1	0,3
11	0,61	42,9	3,2	18,0	14,0	0,51
12	0,58	34,8	1,8	14,0	10,0	0,72
13	1,0	48	0,59	2,6	0,44	0,06
14	1,16	29,8	1,8	9,5	16,0	0,6
15	0,93	30,0	1,6	8,3	7,0	0,81
Среднее значение	$0,74 \pm 0,36$	$22,6 \pm 12,4$	$1,77 \pm 0,59$	$8,2 \pm 3,1$	$6,4 \pm 4,2$	$0,35 \pm 0,22$
Коэф. корреляции	1/2: 0,22 (p = 0,43); 1/3: 0,03 (p = 0,92); 1/4: -0,009 (p = 0,97); 1/5: -0,13 (p = 0,64); 1/6: 0,1 (p = 0,72); 2/3: 0,22 (p = 0,43); 2/4: 0,03 (p = 0,92); 2/5: 0,41 (p = 0,13); 2/6: 0,45 (p = 0,09); 3/4: 0,11 (p = 0,70); 3/5: 0,44 (p = 0,10); 3/6: 0,61 (p = 0,02); 4/5: 0,34 (p = 0,22); 4/6: 0,11 (p = 0,70); 5/6: 0,53 (p = 0,04)					

\*Для каждого значения приведено среднее из трех измерений; погрешность определения каждого значения не превышает 7–10%.

Не было выявлено высоких коэффициентов корреляции между различными ОА антител IgG из ликвора и сыворотки крови пациентов с РС. Все КК варьировали от -0,13 до +0,45, за исключением ОА для IgG с ОБМ-гидролизующей активности ликвора и сыворотки (+0,53), а также ДНКазной и ОБМ-гидролизующей активностей ликвора (+0,61). Некоторые КК оказались низкими и отрицательными. Подобная ситуация наблюдалась также для КК между относительными активностями исследованных IgG и суммарных белков ликвора и сыворотки крови при гидролизе ДНК (КК = -0,05–+0,03).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что и лимфоциты ликвора также синтезируют АТ с ДНК-, ОБМ- и МОГ-гидролизующей активностью, а основной аутоиммунный процесс протекает внутри ЦНС. Репертуар поликлональных антител против различных антигенов в случае сывороток пациентов с РС может быть значительно шире, чем у ликвора, что может быть также одной из вероятных причин более низкой активности сывороточных IgG.

Поиски причин того, что в настоящей работе не были получены достоверные КК между различными параметрами ОА как сывороток, так и ликвора, заставляет нас обратиться к данным литературы.

Рассеянный склероз является полиэтиологическим многофакторным заболеванием. У разных пациентов со сходной клинической картиной патоморфологические, иммунологические параметры состояния организма могут быть очень разными [8]. «Относительная устойчивость» различных органов и систем к разрушительному воздействию специфических ошибок в иммунной системе у разных пациентов с РС может существенно варьировать и зависеть от генотипа и факторов внешней среды, например, географии, питания, контактов с вирусами. Считается, что некоторые белки гриппа, герпеса, полиомы, вируса Эпштейна-Барра и других вирусов и некоторых бактерий имитируют белки миелина человека, таким образом, приводя к активации иммунитета, и последующим образованию АТ против белков миелина человека.

Рассеянный склероз патоморфологически представлен двумя процессами – воспалением и нейродегенерацией [9]. Воспаление внутри ЦНС играет основную роль в формировании активных очагов при обострении, приводя к развитию острой неврологи-

ческой симптоматики. Сложное взаимодействие Т- и В-клеток, системы комплемента, медиаторов воспаления и ауто-АТ приводит к образованию очагов демиелинизации и нарушению проводимости аксонов. Нейродегенерация приводит к относительно более медленному нарастанию неврологического дефицита и развитию неврологических симптомов вне обострений [10].

Из этого следует, что анализ биохимических и иммунологических показателей должен принимать в расчет эти процессы. У отдельных пациентов могут быть получены совершенно разные характеристики патологических процессов по мере прогрессирования заболевания на фоне постоянно меняющейся иммунорегуляции, включая истощение различных компенсаторных и адаптационных механизмов и системных метаболических изменений. Это также объясняет то, что клиническое течение РС у отдельных пациентов является трудно предсказуемым. Таким образом, это может причиной того, почему не было получено статистически значимой корреляции титров АТ к ОБМ и ДНК, а также к ОА абзимов со всеми измеренными параметрами, поскольку каждый пациент характеризуется индивидуальной комбинацией генетических, экологических, аутоиммунных, нейродегенеративных, хронических воспалительных и/или других факторов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Paul S., Volle D.J., Beach C.M., et al. Catalytic hydrolysis of vasoactive intestinal peptide by human autoantibody // *Science*. 1989. Vol. 244. P. 1158–1162.
2. Keinan E.E. Catalytic antibodies. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH and Co, KgaA; 2005.
3. Невинский Г.А., Канышкова Е.Г., Бунева В.Н. Природные каталитически активные антитела (абзимы) в норме и при патологии // *Биохимия*. 2000. Т. 65, № 11. С. 1473–1478.
4. Nevinsky G.A., Buneva V.N. Autoantibodies and natural catalytic antibodies in health, multiple sclerosis, and some other diseases // *Adv. Neuroimmune Biol.* 2012, N 3. P. 157–182.
5. Бунева В.Н., Невинский Г.А. Исключительное многообразие каталитических антител с различными активностями в крови пациентов с аутоиммунными и вирусными заболеваниями // *Молекулярная биология*. 2017. Т. 51, № 6. С. 969–984.
6. Nevinsky G.A. Autoimmune processes in multiple sclerosis: production of harmful catalytic antibodies associated with significant changes in the hematopoietic stem cell differentiation and proliferation. In: *Multiple sclerosis*. Rijeka: InTech; 2016. P. 100–147.

7. Polosukhina D.I., Buneva V.N., Doronin B.M., et al. Hydrolysis of myelin basic protein by IgM and IgA antibodies from the sera of patients with multiple sclerosis // *Med. Sci. Monit.* 2005. Vol. 11, № 8. P. 266–272.

8. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Москва : Нефть и газ; 1997.

9. Mey G.M., Mahajan K.R., DeSilva T.M. Neurodegeneration in multiple sclerosis // *WIREs Mech Dis.* 2023. Vol. 15, N 1. P. e1583. doi: 10.1002/wsbm.1583

10. Comi G., Bar-Or A., Lassmann H., et al. Expert Panel of the 27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders // *Ann. Neurol.* 2021. Vol. 89, N 1. P. 13–23. doi: 10.1002/ana.25927

### REFERENCES

1. Paul S, Volle DJ, Beach CM, et al. Catalytic hydrolysis of vasoactive intestinal peptide by human autoantibody. *Science.* 1989; 244: 1158–1162.

2. Keinan EE. Catalytic antibodies. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH and Co, KgaA; 2005.

3. Nevinskiy GA, Kanyshkova YeG, Buneva VN. Prirodnyye kataliticheski aktivnyye antitela (abzimy) v norme i pri patologii. *Biokhimiya.* 2000; 65(11): 1473–1478. (In Russ).

4. Nevinsky GA, Buneva VN. Autoantibodies and natural catalytic antibodies in health, multiple sclerosis, and some other diseases. *Adv Neuroimmune Biol.* 2012; 3: 157–182.

5. Buneva VN, Nevinskiy GA. Exceptional diversity of catalytic antibodies with varying activity in the blood of autoimmune and viral disease patients. *Molecular Biology.* 2017; 51(6): 969–984. (In Russ).

6. Nevinsky GA. Autoimmune processes in multiple sclerosis: production of harmful catalytic antibodies associated with significant changes in the hematopoietic stem cell differentiation and proliferation. In: *Multiple sclerosis.* Rijeka: InTech; 2016. P. 100–147.

7. Polosukhina DI, Buneva VN, Doronin BM, et al. Hydrolysis of myelin basic protein by IgM and IgA antibodies from the sera of patients with multiple sclerosis. *Med Sci Monit.* 2005; 11(8): 266–272.

8. Gusev YeI, Demina TL, Boyko AN. Rasseyanny skleroz. Moscow : Neft' i gaz; 1997. (In Russ).

9. Mey GM, Mahajan KR, DeSilva TM. Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mech Dis.* 2023; 15(1): e1583. doi: 10.1002/wsbm.1583

10. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al. Expert Panel of the 27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol.* 2021; 89(1): 13–23. doi: 10.1002/ana.25927

## МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СЕМЕЙНОЙ СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИИ ШТРЮМПЕЛЯ

Котов С.В.<sup>1</sup>, Сидорова О.П.<sup>1</sup>, Василенко И.А.<sup>1</sup>, Кассина Д.В.<sup>1</sup>, Котов А.С.<sup>1</sup>, Латыпов А.Ш.<sup>1</sup>, Проскурина Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2

### Аннотация

Приводятся результаты исследования митохондриальных нарушений у 6 взрослых больных наследственной спастической параплегией Штрюмпеля. Методом количественного определения активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови, предложенного А.Г.Е. Pearse, показано статистически значимое снижение активности сукцинатдегидрогеназы (II комплекс дыхательной цепи митохондрий), альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (жировой обмен митохондрий), глутаматдегидрогеназы (аминокислотный обмен в митохондриях), лактатдегидрогеназы (углеводный обмен в митохондриях). Уровень лактата в крови был повышен до 3,0 ммоль/л до еды. После нагрузки углеводами – 2,9 ммоль/л при нормальном значении до 2,2 ммоль/л. Полученные данные являются показанием для назначения энерготропных препаратов: для коррекции нарушения в цикле дыхательной цепи митохондрий – препараты идебенона (синтетический аналог природного вещества убихинон, коэнзим Q10), препаратов карнитина, карнозина.

**Ключевые слова:** болезнь Штрюмпеля; митохондрии, сукцинатдегидрогеназа, альфа-глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа.

**Контакты:** Сидорова Ольга Петровна, sidorovaop2019@mail.ru

## MITOCHONDRIAL DISORDERS IN STRUMPEL'S FAMILIAL SPASTIC PARAPLEGIA

Kotov S.V.<sup>1</sup>, Sidorova O. P.<sup>1</sup>, Vasilenko I.A.<sup>1</sup>, Borodataya E.V.<sup>1</sup>, Kassina D.V.<sup>1</sup>, Kotov A.S.<sup>1</sup>, Latypov A. Sh.<sup>1</sup>, Proskurina E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The State budgetary Institution of healthcare of the Moscow region "Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky" (MONICA), 129110, Moscow, Shchepkina str. 61/2

### Abstract

The results of the study of mitochondrial disorders in 6 adult patients with Strumpell disease are presented. The method of quantitative determination of the activity of mitochondrial enzymes of peripheral blood lymphocytes, proposed by A.G. E. Pearse, showed a statistically significant decrease in the activity of succinate dehydrogenase (II complex of the mitochondrial respiratory chain), alpha-glycerophosphate dehydrogenase (mitochondrial fat metabolism), glutamate dehydrogenase (amino acid metabolism in mitochondria), lactate dehydrogenase (carbohydrate metabolism in mitochondria). The level of lactate in the blood was increased to 3.0 mmol/l before meals. After loading with carbohydrates – 2.9 mmol / l at a normal value of up to 2.2 mmol / l. The data obtained are indications for the appointment of energotropic medicines: for the correction of disorders in the mitochondrial respiratory chain cycle – idebenone (a synthetic analogue of the natural substance ubiquinone, coenzyme Q10), carnitine, carnosine.

**Keywords:** Strumpell disease; mitochondria; succinate dehydrogenase; alpha-glycerophosphate dehydrogenase; glutamate dehydrogenase; lactate dehydrogenase

**Contact:** Sidorova Olga Petrovna, sidorovaop2008@rambler.ru

Болезнь Штрюмпеля (наследственные спастические параличи) представляют собой гетерогенную группу неврологических расстройств, характеризующихся спастическим паразезом нижних конечностей, развивающимся в результате аксонопатии верхних мотонейронов кортикоспинального пути. Существуют не только «чистые» формы, но и «осложненные» формы, при которых у больных имеются дополнительные неврологические и не неврологические проявления болезни. Болезнь Штрюмпеля является одним из самых генетически разнообразных неврологических заболеваний с более чем 70 различными генетическими локусами, для которых уже идентифицировано около 60 мутированных генов. Многочисленные исследования, посвященные выяснению молекулярных механизмов, лежащих в основе заболевания, выявили важную роль в развитии болезни основных клеточных функций – особенно мембранной транспортировки, митохондриальной функции, формирования и биогенеза органелл, функции аксонов и метаболизма липидов / холестерина – в развитии и поддержании функции аксонов. Эти данные важны для разработки методов лечения болезни Штрюмпеля (Blackstone C., 2018; Lo Giudice T. и соавт., 2014) [1, 2].

Роль митохондрий в развитии аксональных дефектов при наследственной спастической параплегии остается в значительной степени неизвестной. В исследованиях Mou Y. и соавт. (2019) [3] сообщалось о нарушенной морфологии митохондрий при наследственной спастической параплегии. Mignatti A. и соавт. (2017) [4] изучали митохондриальные нарушения при подтипе SPG28 наследственной спастической параплегии. Они описали двух братьев и сестер с SPG28 и сообщили о нарушениях функции митохондрий в фибробластах скелетных мышц и кожи. При гистохимическом исследовании выявлено изменение активности ферментов дыхательной цепи, снижение уровня митохондриальной АТФ, а в фибробластах кожи выявлена фрагментация митохондрий.

С помощью анализатора газов крови ABL800 FLEX исследовали уровень лактата в цельной гепаринизированной крови амперометрическим, энзиматическим методом с применением субстрат-специфического электрода. Лактат определяют в крови натощак и после нагрузки углеводами в дозе 1 г сухой глюкозы на кг массы тела.

**Цель работы** – изучить функцию митохондрий при болезни Штрюмпеля.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 6 взрослых пациентов с болезнью Штрюмпеля.

Для цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови использовали метод, предложенный A.G.E. Pears в модификации Р.П. Нарциссова [5].

Использовали химические реактивы: фиксатор для мазков крови (ацето-трилон), цитохимические наборы для определения активности дегидрогеназ (ООО НПФ «Поликом»), краситель для окрашивания ядер (метиленовый зеленый).

Оборудование: бинокулярный микроскоп (увеличение не менее 10\*40), оснащенный объективом с водной иммерсией, водяной термостат, обеспечивающий поддержание температуры с точностью до 0,1°C, рН-метр.

Метод количественного цитохимического определения активности ферментов в клетках периферической крови (постановка реакций)

Реакции проводятся на мазках крови, приготовленных на обезжиренных предметных стеклах. Мазки высушивают на воздухе при комнатной температуре в течение 10-15 минут. Постановка реакции включает три этапа: фиксацию мазков, реакцию для выявления активности ферментов, докраску ядер.

Фиксация препаратов проводится в 60% растворе ацетона, насыщенном трилоном Б при рН 5,2–5,4 при комнатной температуре в течение 30–40 секунд (для лимфоцитов). После фиксации препараты промывают дистиллированной водой и высушивают при комнатной температуре на воздухе. Состав инкубационной среды: на 40 мл фосфатного буфера 13 мг п-нитротетразолия фиолетового, 13 мг трилона Б, специфический субстрат для определенного фермента. Реакция проводится при рН 7,3 и температуре 37° С в течение 60 минут в водном термостате.

После инкубации мазки промывают водой и погружают в насыщенный раствор метилового зеленого (ядерного красителя) на 15-20 секунд, после чего мазки вновь промывают и высушивают при комнатной температуре на воздухе.

Готовые мазки микроскопируются под водной иммерсией на микроскопе Микмед-6. Об активности фермента в клетке судят по количеству темно-фиолетовых гранул формазана, образовавшихся в процессе восстановления п-нитротетразолия фиолетового. Для определения активности фермента в популяции лимфоцитов вручную подсчитывают количество гранул в 30–100 клетках.

Ферментативная активность при использовании этого метода выражали в гр./лимфоцит (количество гранул на лимфоцит), что соответствует среднему числу гранул продукта цитохимической реакции – формазана.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов с болезнью Штрюмпеля составила 39 лет, доверительный интервал медианы – 27,0–50,9 лет. Отмечалось постепенное медленное развитие заболевания. В неврологическом статусе – нарушение походки, высокие коленные и ахилловы рефлекссы, патологические стопные рефлекссы, клонус стоп, повышение мышечного тонуса по спастическому типу. Наблюдалась деформация

стоп по типу «стопы Фридрейха». На МРТ головного мозга патологии не было выявлено. При проведении МРТ спинного мозга отсутствовали изменения или отмечалась атрофия спинного мозга.

Цитохимическая активность митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови была изменена у всех обследованных больных. СДГ была изменена у 5 из 6 больных (83,3%). Медиана показателя у больных составила 17,8 гр/лимфоцит (в контрольной группе – 20,75 гр/лимфоцит,  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели активности митохондриальных ферментов (гр/лимфоцит) в лимфоцитах периферической крови при болезни Штрюмпеля

Митохондриальные ферменты		Показатели		
		Медиана	Доверительный интервал медианы	p
СДГ	В группе больных (N=6)	17,8	15,79–19,81	<0,05*
	В контрольной группе (N=30)	20,75	19,95–21,55	
$\alpha$ -ГФДГ	В группе больных (N=6)	7,1	5,9–8,3	<0,05*
	В контрольной группе (N=30)	8,5	7,79–9,21	
ГДГ	В группе больных (N=6)	6,6	5,5–7,7	<0,05*
	В контрольной группе (N=30)	8,8	7,89–9,71	
ЛДГ	В группе больных (N=6)	17,3	15,39–19,21	<0,05*
	В контрольной группе (N=30)	15,5	14,57–16,43	

Примечание: \* – отличие показателя по сравнению с контрольной группой.

В 66,7% (в 4 из 6) случаев выявлено снижение активности фермента  $\alpha$ -ГФДГ, участвующего в жировом обмене митохондрий. Медиана активности фермента у больных составила 7,1 гр/лимфоцит (в контрольной группе – 8,5 гр/лимфоцит,  $p < 0,05$ ).

В 83,3% (у 5 из 6) больных выявлено снижение активности фермента ГДГ, участвующего в обмене аминокислот. Медиана показателя составила 6,6 гр/лимфоцит (в контрольной группе – 8,8 гр/лимфоцит;  $p > 0,05$ ). В группе обследуемых больных со снижением активности ГДГ медиана составила 6,25 гр/лимфоцит ( $p < 0,05$ ).

Уровень активности ЛДГ, отражающий углеводный обмен, был повышен у 50,0% (у 3 из 6) больных. Медиана в общей группе больных составила 7,38 гр/

лимфоцит (в контрольной группе – 15,5 гр/лимфоцит,  $p < 0,05$ ).

Медиана уровня лактата в крови до еды при болезни Штрюмпеля составила 3,0 ммоль/л до нагрузки углеводами. После нагрузки углеводами показатель составил 2,9 ммоль/л при нормальном значении до 2,2 ммоль/л.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование функции митохондрии у больных с наследственной спастической параплегией Штрюмпеля. Выявлены значительные изменения в виде статистически достоверного снижения функции дыхательной цепи митохондрий, что является показанием к назначению энерготропных препаратов – препаратов идебенона (синтетического аналога при-

родного вещества убихинона (коэнзима Q10)) [6-8]. Идебенон имеет более короткую боковую цепь в отличие от убихинона. И поэтому он лучше проникает через гематоэнцефалический барьер. Также выявлено значительное снижение активности  $\alpha$ -ГФДГ, участвующей в жировом обмене, что является показанием к назначению препаратов карнитина [9]. Для коррекции митохондриальных нарушений также может быть использован карнозин [10]. Карнозин оказывает благоприятное воздействие на гликолиз, окислительное фосфорилирование, увеличивает образование АТФ [11–13]. Карнозин оказывает положительное воздействие при экспериментальном инсульте у крыс, уменьшая зону ишемической полутени. Таким образом, учитывая, что инсульт – это острая ишемия, при котором блокируется 1 комплекс дыхательной цепи и начинает активно компенсаторно работать 2 комплекс, что приводит к дальнейшему его истощению, и то, что карнозин оказывает положительное действие при этом, по-видимому, изменение активности СДГ тоже является показанием к назначению карнозина. Учитывая то, что  $\alpha$ -ГФДГ участвует в различных видах обмена митохондрий (жирового и др.), изменение ее активности тоже может служить показанием к назначению карнозина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при болезни Штрюмпеля выявляются выраженные митохондриальные нарушения, что является показанием для назначения наряду с миорелаксантами центрального действия (баклосан) ряда энерготропных препаратов: для коррекции нарушения в цикле дыхательной цепи митохондрий – препараты идебенона (синтетический аналог природного вещества убихинона, коэнзим Q10), а также препараты карнитина, карнозина.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia // *Handb. Clin. Neurol.* 2018. Vol. 148. P. 633–652. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00041-7
2. Lo G.T., Lombardi F., Santorelli F.M., et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms // *Exp. Neurol.* 2014. Vol. 261. P. 518–539. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.06.011
3. Mou Y., Li X.J. Rescue axonal defects by targeting mitochondrial dynamics in hereditary spastic paraplegias // *Neural Regen Res.* 2019. Vol. 14, N 4. P. 574–577. doi: 10.4103/1673-5374.248108
4. Mignarri A., Rubegni A., Tessa A., et al.

Mitochondrial dysfunction in hereditary spastic paraparesis with mutations in DDHD1/SPG28 // *J. Neurol. Sci.* 2016. Vol. 362. P. 287–291. doi: 10.1016/j.jns.2016.02.007

5. Курбатова О.В., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. *Вестник РАМН.* 2014. Т. 69, № 7–8. С. 78–84. doi: 10.15690/vramn.v72i3

6. Huang Y., Ma M., Zhu X., et al. Effectiveness of idebenone nanorod formulations in the treatment of Alzheimer's disease // *J. Control. Release.* 2021. Vol. 336. P. 169–180. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.06.024

7. Pradhan N., Singh C., Singh A. Coenzyme Q10 a mitochondrial restorer for various brain disorders // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2021. Vol. 394, N 11. P. 2197–2222. doi: 10.1007/s00210-021-02161-8

8. Tarallo A., Damiano C., Strollo S., et al. Correction of oxidative stress enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease // *EMBO Mol. Med.* 2021. Vol. 13, N 11. P. e14434. doi: 10.15252/emmm.202114434

9. Pallardó F.V., Pagano G., Rodríguez L.R., et al. Friedreich Ataxia: current state-of-the-art, and future prospects for mitochondrial-focused therapies // *Transl. Res.* 2021. Vol. 229. P. 135–141. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.009

10. Tabikh M., Chahla C., Okdeh N., et al. Parkinson disease: protective role and function of neuropeptides // *Peptides.* 2021. Vol. 170713. doi: 10.1016/j.peptides.2021.170713

11. Stvolinsky S., Boldyrev A., Toropova K., et al. Carnosine and its (S)-Trolox™ derivative protect animals against oxidative stress // *Amino Acids.* 2012. Vol. 43. P. 165–170. doi: 10.1007/s00726-012-1256-4

12. Stvolinsky S.L., Bulygina E.R., Fedorova T.N., et al. Biological activity of novel synthetic derivatives of carnosine // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010. Vol. 30, N 3. P. 395–404. doi: 10.1007/s10571-009-9462-7

13. Федорова Т.Н., Стволинский С.Л., Куликова О.И. и др. Эффективность нейропротекторного действия карнозина в составе нанولیпосом и S-тролокс-карнозина в условиях окислительного стресса in vitro и in vivo // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2016. Т. 10, № 1. С. 47–52.

### REFERENCES

1. Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia. *Handb Clin Neurol.* 2018; 148: 633–652. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5
2. Lo GT, Lombardi F, Santorelli FM, et

- al. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol*. 2014; 261: 518–39. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.06.011
3. Mou Y, Li XJ. Rescue axonal defects by targeting mitochondrial dynamics in hereditary spastic paraplegias. *Neural Regen Res*. 2019; 14(4): 574–577. doi: 10.4103/1673-5374.248108
4. Mignarri A, Rubegni A, Tessa A, et al. Mitochondrial dysfunction in hereditary spastic paraparesis with mutations in DDHD1/SPG28. *J Neurol Sci*. 2016; 362: 287–291. doi: 10.1016/j.jns.2016.02.007
5. Kurbatova OV, Surkov AN, Namazova-Baranova LS, et al. Mitokhondrial'naya disfunktsiya u detey s pechenochnymi formami glikogenovoy bolezni. *Vestnik RAMN*. 2014; 69(7–8): 78–84. doi: 10.15690/vramn.72i3 (In Russ).
6. Huang Y, Ma M, Zhu X, et al. Effectiveness of idebenone nanorod formulations in the treatment of Alzheimer's disease. *J Control Release*. 2021; 336: 169–180. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.06.024
7. Pradhan N, Singh C, Singh A. Coenzyme Q10 a mitochondrial restorer for various brain disorders. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021; 394(11): 2197–2222. doi: 10.1007/s00210-021-02161-8
8. Tarallo A, Damiano C, Strollo S, et al. Correction of oxidative stress enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease. *EMBO Mol Med*. 2021; 13(11): e14434. doi: 10.15252/emmm.202114434
9. Pallardó FV, Pagano G, Rodríguez LR, et al. Friedreich Ataxia: current state-of-the-art, and future prospects for mitochondrial-focused therapies. *Transl Res*. 2021; 229: 135–141. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.009
10. Tabikh M, Chahla C, Okdeh N, et al. Parkinson disease: protective role and function of neuropeptides. *Peptides*. 2021:170713. doi: 10.1016/j.peptides.2021.170713
11. Stvolinsky S, Boldyrev A, Toropova K, et al. Carnosine and its (S)-Trolox™ derivative protect animals against oxidative stress. *Amino Acids*. 2012; 43: 165–170. doi: 10.1007/s00726-012-1256-4
12. Stvolinsky SL, Bulygina ER, Fedorova TN, et al. Biological activity of novel synthetic derivatives of carnosine. *Cell Mol Neurobiol*. 2010; 30(3): 395–404. doi: 10.1007/s10571-009-9462-7
13. Fedorova TN, Stvolinskiy SL, Kulikova OI, et al. Effektivnost' neyroprotektornogo deystviya karnozina v sostave nanoliposom i S-troloks-karnozina v usloviyakh okislitel'nogo stressa in vitro i in vivo. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2016; 10(1): 47–52. (In Russ).

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНОГО СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Кухарева И.Н.<sup>1</sup>, Сумин А.Н.<sup>1</sup>, Доронин Б.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» 650002, г. Кемерово, бульвар имени Академика Л.С. Барбараша, 6.

<sup>2</sup>ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Новосибирск. 630091, ул. Красный проспект, 52.

### **Аннотация**

*Оценка когнитивных показателей после перенесенного инсульта в связи с корреляцией с артериальной жесткостью сосудистой стенки является прогностическим фактором нарастания когнитивного дефицита в отличие от двигательного дефекта, который с течением времени имеет тенденцию уменьшаться или не изменяться. В мире исследования подобной взаимосвязи проводились в основном на популяциях населения Японии и других рядом расположенных стран. Данное исследование, фрагмент которого мы публикуем, показывает связь постинсультного когнитивного нарушения с жесткостью артериальной сосудистой стенки у пациентов сразу после перенесенного ишемического ОНМК и через год после острого сосудистого события. Выводы, сделанные в процессе исследования, позволяют использовать индекс жесткости сосудистой артериальной стенки как один из важных показателей для определения эффективности лечения, реабилитации, персонализированных акцентов в этих процессах и прогноза для каждого больного в отдельности.*

**Ключевые слова:** *постинсультные когнитивные нарушения, артериальная жесткость сосудистой стенки, постинсультное тестирование, персонализированный прогноз*

**Контакты:** *Кухарева Ирина Николаевна, ira-kukhareva77@mail.ru*

## THE RELATIONSHIP OF PATHOLOGICAL CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS A YEAR AFTER ISCHEMIC STROKE

<sup>1</sup> Sumin A. N., <sup>1</sup> Kukhareva I. N., <sup>2</sup> Doronin V.M

<sup>1</sup> FGBNU "Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases" 650002, Kemerovo, Pine Boulevard, 6.

<sup>2</sup> FGBU HE "Novosibirsk state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation Novosibirsk. 630091, Krasny prospect, 52.

### **Abstract**

*Assessment of cognitive performance after a stroke due to correlation with arterial stiffness of the vascular wall is a prognostic factor for the increase in cognitive deficits, in contrast to a motor defect, which tends to decrease or not change over time. In the world, studies of such a relationship have been conducted mainly on populations of Japan and other nearby countries. This study, a fragment of which we publish, shows the relationship of post-stroke cognitive impairment with arterial vascular wall stiffness in patients immediately after ischemic stroke and one year after an acute vascular event. The conclusions made in the course of the study allow us to use the vascular arterial wall stiffness index as one of the important indicators for determining the effectiveness of treatment, rehabilitation, personalized accents in these processes and prognosis for each patient individually.*

**Keywords:** *post-stroke cognitive impairment, arterial vascular wall stiffness, post-stroke testing, personalized prognosis*

**Contact:** *Kuhareva Irina Nikolaevna, ira-kukhareva77@mail.ru*

Инсульт является основной причиной инвалидности [1] преимущественно вследствие двигательных нарушений, и, возможно, вследствие этого постинсультным когнитивным нарушениям традиционно уделяется меньше внимания. Например, в работе Lees R, и соавт. [2] отмечено, что из 8826 исследований, посвященных инсульту, только 408 (4,6%) включали оценку когнитивных показателей [2]. Тем не менее, физические нарушения имеют тенденцию улучшаться в большей или меньшей степени в постинсультном периоде, а когнитивные нарушения постепенно нарастают [3]. Так, постинсультные сосудистые когнитивные нарушения через 3–6 месяцев после инсульта встречались у 57,7% больных с легким инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА), а около 25% пациентов с инсультом / ТИА имели более выраженные когнитивные нарушения и более высокий риск дальнейшего снижения когнитивных функций [4]. В связи с этим ведется поиск факторов, способствующих нарастанию когнитивных нарушений в постинсультном периоде [3], в том числе для их возможной профилактики или коррекции [5].

До настоящего времени рассматривались следующие группы факторов, определявших развитие постинсультных когнитивных нарушений: демографические факторы, состояние пациентов до инсульта, локализация и тяжесть инсульта, постинсультные осложнения, данные нейровизуализации [3]. Даже в достаточно подробных обзорах при этом не упоминается повышенная жесткость артериальной стенки, что не выглядит логичным, поскольку взаимосвязь артериальной жесткости и когнитивных нарушений была показана ранее в популяционных исследованиях и у лиц старших возрастных групп [6, 7]. Однако, у перенесших инсульт пациентов таких работ не проводилось. Это послужило основанием для настоящего исследования, целью которого было изучить ассоциацию повышенной жесткости сосудов и когнитивных нарушений через 1 год после перенесенного инсульта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В начале исследования приняло участие 374 пациента из них 181 мужчина (средний возраст  $64,3 \pm 11,7$  лет) и 166 женщин (средний возраст  $63,2 \pm 12,0$  лет) с установленным ишемическим инсультом (ИИ). В исследование не включались пациенты со следующей сопутствующей патологией: острый тромбоз глубоких вен, наследственные тромбофилии, наличие судорожного синдрома в анамнезе или в структуре настоящего заболевания, клапанное поражение сердца, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\leq 30\%$ , установленный электрокардиостимулятор, пациенты

с высокой ампутацией конечности.

Все пациенты прошли лечение в неврологическом отделении для больных с ОНМК Кемеровского кардиологического диспансера с 2014–2015 гг. Для определения типа инсульта и площади поражения сосудистого бассейна при поступлении всем проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга. Для определения патогенетического подтипа ИИ использовалась классификация TOAST. При первичном осмотре у 347 пациентов собирали подробный анамнез заболевания, жалобы, проводили неврологический осмотр с оценкой неврологического статуса по шкалам (NIHSS, Рэнкин, индекс Бартел, индекс мобильности Ривермид). Когнитивные функции оценивались по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Подробная характеристика обследованной когорты представлена нами ранее [8]. В период нахождения пациентов в стационаре им проводилась оценка состояния периферических артерий с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Для расчета сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) больные с патологическим лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ;  $>1,3$  и  $<0,9$ ;  $n=155$ ) были исключены из дальнейшего исследования, после чего выделены две группы: больные с нормальным СЛСИ ( $<9,0$ ;  $n=119$ ) и пациенты с патологическим СЛСИ ( $\geq 9,0$ ;  $n=73$ ). Проведенный мониторинг пациентов через год после перенесенного ИИ показал, что умерло 22 пациента (11,4%), до 4 пациентов (2,1%) не удалось дозвониться, 37 пациентов (19,3%) не смогли приехать и были опрошены по телефону. На обследование приехало 129 человек (67,2%): 68 мужчин, средний возраст которых составил  $64,6 \pm 12,7$  лет и 61 женщина (средний возраст  $62,1 \pm 12,2$  года). Из них были сформированы группы с нормальным (группа I,  $n=72$ ) и патологическим СЛСИ (группа II,  $n=57$ ).

Всем приехавшим через год на осмотр пациентам (129 человек), перенесшим ИИ, проводили оценку следующих параметров: сбор жалоб, подробного анамнеза за прошедший год (отмечались любые клинические события, заболевания, любые госпитализации за прошедший год), неврологический осмотр с оценкой неврологического статуса по шкалам (NIHSS, Рэнкин, индекс Бартел, индекс мобильности Ривермид) и оценку когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Всем пациентам повторно проводилось исследование состояния периферических артерий с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

## ИЗМЕРЕНИЕ СЛСИ

СЛСИ измеряли у 347 поступивших пациентов с диагнозом ИИ на вторые сутки от начала заболевания и через год у 129 человек перенесших ИИ, при помощи прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) [9]. Индекс СЛСИ рассчитывался по ЭКГ, фонокардиографии (ФКГ), записи волн плечевой и большеберцовой артерий, с использованием специального алгоритма для расчетов. Формула Bramwell-Hill выражает взаимосвязь между объемным эластическим модулем и скоростью распространения пульсовой волны:  $PWV2 = \Delta P / \rho \times V / \Delta V$ , где  $PWV2$  – СРПВ;  $\Delta P = (P_s - P_d)$  – пульсовое давление;  $V$  – объем кровеносного сосуда;  $\Delta V$  – изменения объема;  $\rho$  – плотность крови.

Из формулы следует:  $V / \Delta V = D / 2\Delta D = 2\rho / \Delta P \times PWV2$ ; где  $D$  – диаметр сосуда;  $\Delta D$  – изменения диаметра. Учитывая, что  $\beta = \ln(P_s / P_d) \times (D / \Delta D)$ ,

тогда  $\beta = \ln(P_s / P_d) \times 2\rho / \Delta P \times PWV2 = \text{СЛСИ}$ .

Таким образом, СЛСИ отражает жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерии в целом и теоретически не зависит от влияния АД. Для удобства сравнения с  $PWV$  формула преобразуется:

$\text{СЛСИ} = a \{ (2\rho / \Delta P) \times \ln(P_s / P_d) \times PWV2 \} + b$ ; где  $P_s$  – систолическое АД;  $P_d$  – диастолическое АД;  $a$  и  $b$  – константы.

Индекс рассчитывается аппаратом автоматически справа и слева

(R-СЛСИ и L-СЛСИ) – это СЛСИ между клапаном сердца и правой/левой артерией голени – измеряется с помощью записи ФКГ (II тона) и плетизмограмм, регистрируемых на правом плече и правой/левой лодыжке.

Пациенты лежали на спине, голова расположено прямо. После 10 минутного отдыха начинали проводить измерения. Манжеты накладывались на плечо так, чтобы центр манжеты был над центром внутренней поверхности плеча, а нижний край – непосредственно над локтевым сгибом. На голень манжеты накладывались так, чтобы нижний край был на 1 см выше голеностопного сустава, а место соединения с воздуховодом – над внутренней лодыжкой. Под локоть и пятку подкладывались специальные подушки для конечностей для стабилизации пульсовой волны. Закрепленные манжеты не касались поверхности кушетки.

**Оценка когнитивных функции по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination)**

Первичную оценку состояния когнитивных функций и скрининга их нарушений проводили у 347 поступивших пациентов с диагнозом ИИ на первые сутки от начала заболевания и через год у 129 пациентов, перенесших ИИ. Результат теста получается путем суммирования баллов по каждому из пунктов. Максимальный показатель в этом тесте – 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста трактовались следующим образом: 28–30 баллов – нет нарушения когнитивных функций; 24–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения; 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов – тяжелая деменция.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.1. для Windows (компания StatSoft, Inc (США), серийный номер BXXR210F561922FA-8.) Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку все значения количественных переменных имели распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде медианы, нижней и верхней квартили. Различия между группами пациентов с нормальными значениями СЛСИ и патологическими значениями СЛСИ оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий Х<sup>2</sup> (хи-квадрат). Для оценки связи выявления патологического уровня СЛСИ с одним или несколькими количественными, или качественными признаками применяли логистический регрессионный анализ. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировалось несколько регрессионных моделей с учетом обнаруженных корреляций. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Через год обследованные группы были сопоставимы по возрасту и полу (таблица №1).

Таблица №1

Клиническая характеристика больных, перенесших ишемический инсульт через 1 год с нормальным и патологическим СЛСИ абс., %

Показатели	Нормальный СЛСИ (n=72)	Патологический СЛСИ (n=57)	p
Мужской пол	39 (53,8%)	29 (51,2%)	0,6
Женский пол	33 (46,2%)	28 (48,8%)	0,7
Возраст	64,5±11,1	63,2±11,2	0,2
Атеротромботический подтип инсульта	56 (78,4%)	43 (75,2%)	0,4
Кардиоэмболический подтип инсульта	11 (15,8%)	13 (22,3%)	0,1
Полная семья	62 (86,0%)	45 (78,5%)	0,7
проживает один	10 (14,0%)	13 (21,5%)	0,1
АГ	63 (87,1%)	52 (90,9%)	0,3
ИМТ	25,8±4,1	28,5±4,0	0,00001
Стенокардия	19 (26,3%)	19 (33,1%)	0,2
ХСН	29 (40,4%)	30 (52,1%)	0,05
Постоянная форма ФП	6 (8,8%)	12 (19,8%)	0,006
СД	6 (8,8%)	8 (13,2%)	0,2

Примечание: СЛСИ – сердечно-лодыжечно сосудистый индекс; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет.

Среди подтипов ИИ в обеих группах преобладал атеротромботический подтип ИИ (78,4% и 75,2%, соответственно). Кардиоэмболический подтип ИИ занимает второе место по распространенности и чаще выявлялся в группе патологического СЛСИ, чем в группе с нормальным СЛСИ (22,3% и 15,8%, соответственно). У пациентов с нормальным и патологическим СЛСИ артериальная гипертензия (АГ), стенокардия, СД встречалась одинаково часто и не

имела статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). У пациентов с патологическим СЛСИ чаще, чем у пациентов с нормальным СЛСИ был повышен индекс массы тела (ИМТ), чаще выявлялась хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий (ФП) ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,05$  и  $p = 0,005$ , соответственно). В течение года после ИИ (таблица №2) почти все пациенты продолжили прием дезагрегантов и гипотензивных препаратов (94,2% и 91,7%, соответственно,  $p = 0,3$ ) и (98,2% и 96,7%, соответственно,  $p = 0,2$ ), что говорит о хорошей комплаентности обследуемых пациентов. Прием статинов в группе пациентов с патологическим СЛСИ продолжили только 45,5%, в то время как в группе с нормальным СЛСИ – 73,7% ( $p = 0,001$ ).

Таблица №2

Характеристика принимаемой терапии, неврологических шкал и индексов у пациентов с нормальным и патологическим СЛСИ, Me [LQ; UQ], абс., %

Шкалы и индексы	Срок	Нормальный СЛСИ (n=72)	Патологический СЛСИ (n=57)	p
Шкала GLASGOW	Исходно	15,0 [15,0; 15,0]	15,0 [15,0; 15,0]	0,9
	Через 1 год	15,0 [15,0; 15,0]	15,0 [15,0; 15,0]	0,9
	P исходно-год	0,9	0,9	
Шкала NIHSS	Исходно	6,4 [2,0; 8,0]	6,8 [3,0; 8,0]	0,08
	Через 1 год	2,0 [0,0; 4,0]	4,0 [0,0; 6,0]	0,0001
	P исходно-год	0,001	0,001	
Шкала MMSE	Исходно	21,1 [20,0; 27,0]	19,8 [18,0; 27,0]	0,1
	Через 1 год	24,8 [23,5; 27,5]	20,6 [18,0; 26,0]	0,00001
	P исходно-год	0,002	0,4	
Шкала Рэнкина	Исходно	3,1 [3,0; 4,0]	3,3 [3,0; 4,0]	0,1
	Через 1 год	1,0 [0,0; 2,0]	1,8 [0,0; 3,0]	0,00002
	P исходно-год	0,003	0,005	
Индекс Бартел	Исходно	55,8 [40,0; 75,0]	50,9 [30,0; 70,0]	0,2
	Через 1 год	89,6 [90,0; 100,0]	80,2 [70,0; 100,0]	0,0001
	P исходно-год	0,001	0,002	
Индекс мобильности Ривермид	Исходно	6,2 [3,0; 8,5]	5,7 [3,0; 7,0]	0,3
	Через 1 год	13,0 [12,0; 15,0]	11,3 [8,0; 14,0]	0,00001
	P исходно-год	0,002	0,004	
Антигипертензивная терапия	Исходно	37(51,5%)	33 (57,0%)	0,4
	Через 1 год	71 (98,2%)	55 (96,7%)	0,2
	P исходно-год	0,001	0,0002	
Статины	Исходно	6 (8,8%)	3 (5,8%)	0,3
	Через 1 год	53 (73,7%)	26 (45,5%)	0,001
	P исходно-год	0,001	0,002	
Дезагреганты	Исходно	21 (28,7%)	22(37,2%)	0,1
	Через 1 год	68(94,2%)	52 (91,7%)	0,3
	P исходно-год	0,001	0,002	

Примечание: СЛСИ – сердечно-лодыжечно сосудистый индекс; Шкала комы GLASGOW (The Glasgow Coma Scale); MMSE (Mini-Mental State Examination) – Краткая шкала оценки психического статуса; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – Шкала инсульта Национального института здоровья.

При поступлении в стационар пациенты с нормальным и патологическим СЛСИ имели статистически не значимое значение среднего балла по шкале NIHSS (6,4 и 6,8 соответственно, p=0,08), что соответствовало умеренному неврологическому дефициту. Индекс Бартел у обеих групп соответствовал выра-

женной зависимости от окружающих (55,4 и 50,9, соответственно,  $p=0,2$ ), индекс мобильности Ривермид соответствовал значениям (6,2 и 5,7, соответственно,  $p=0,3$ ), что в целом говорит о невозможности пациентов стоять без поддержки, по шкале Рэнкина отмечались легкие и умеренные нарушения жизнедеятельности пациента (3,1 и 3,3, соответственно,  $p=0,1$ ). Средний балл по шкале MMSE составил – 21,1 у пациентов с нормальным СЛСИ, что соответствовало деменции легкой степени выраженности. Пациенты с патологическим СЛСИ имели 19,8 баллов по шкале MMSE, что говорит о деменции умеренной степени выраженности.

В целом, через год после развития ИИ, пациенты с патологическим СЛСИ имели более выраженный неврологический дефицит по шкале NIHSS, чем пациенты с нормальным СЛСИ (4,0 и 2,0, соответственно,  $p=0,0001$ ). Это отразилось на оценке степени инвалидизации после инсульта (шкала Рэнкина), так пациенты с патологическим СЛСИ имели более выраженную степень инвалидизации, чем пациенты с нормальным СЛСИ (1,8 и 1,0, соответственно,

$p=0,00002$ ). При оценке уровня повседневной активности (индекс Бартел) и подвижности больного в пространстве (индекс мобильности Ривермид) значения были выше у пациентов с нормальным СЛСИ, чем у пациентов с патологическим СЛСИ (89,6 и 80,2, соответственно,  $p=0,0001$ ) и (13,0 и 11,3 соответственно,  $p=0,0001$ ). За период годового наблюдения, отмечается положительная динамика в виде улучшения когнитивных функций (по результатам шкалы MMSE) у пациентов с нормальным СЛСИ (21,1 и 24,8; соответственно,  $p=0,002$ ) и статистически незначимая в группе пациента с патологическим СЛСИ (19,8 и 20,6; соответственно,  $p=0,4$ ). При межгрупповом сравнении чётко отмечается увеличение значения баллов по шкале MMSE у пациентов с нормальным СЛСИ, чем у пациентов с патологическим СЛСИ (24,8 и 20,6 соответственно,  $p=0,00001$ ).

Для выявления факторов, ассоциированных с патологическим значением СЛСИ, был проведен логистический регрессионный анализ. В него были включены переменные, представленные в таблице (таблица №3).

Таблица №3

Факторы, ассоциированные с патологическим значением СЛСИ у больных, перенесших ишемический инсульт

Показатели	ОШ (95% ДИ)	p
<b>Однофакторный анализ</b>		
Пол	0,76 (0,48–1,23)	0,3
возраст	0,99 (0,9–1,0)	0,9
MMSE	0,9 (0,91–0,96)	0,0005
NIHSS	1,1 (1,0–1,1)	0,001
Шкала Бартел	1,0 (0,97–0,98)	0,0001
Шкала Рэнкин	1,7 (1,3–2,2)	0,0003
Шкала Ривермид	0,9 (0,8–0,9)	0,0001
<b>Многофакторный анализ</b>		
Модель №1 $p=0,00003$ для модели		
Бартел Рэнкин	2,5 (1,8–5,7)	0,03
Шкала Бартел	2,1 (1,3–4,7)	0,02
Модель №2, $p=0,00005$ для модели		
MMSE	1,2 (0,9–2,0)	0,03

Примечание: СЛСИ – сердечно-лодыжечно сосудистый индекс; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; MMSE (Mini-Mental State Examination) – Краткая шкала оценки психического статуса; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – Шкала инсульта Национального института здоровья.

При проведении однофакторного анализа была выявлена взаимосвязь патологического значения СЛСИ с показателями по шкалам (MMSE, NIHSS, Бартел, Рэнкин и Ривермид). С учетом внутренних корреляций, на основании однофакторного анализа, было составлено 2 модели для проведения множественного регрессионного анализа. Так в первую модель вошли такие показатели, как пол, возраст, баллы по шкале Рэнкин, Ривермид. Во вторую – пол, возраст, баллы по шкале MMSE, NIHSS. В результате проведенных расчетов (при проведении множественного логистического регрессионного анализа) было установлено, что с патологическим значением СЛСИ были связаны значения по шкалам Рэнкина (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,8 – 5,7;  $p=0,03$ ), Бартел (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,3 – 4,7;  $p=0,02$ ) и MMSE (ОШ 1,2; 95% ДИ 0,9 – 2,0;  $p=0,03$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые показано, что в группе больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, имеющих повышенную жесткость артериальной стенки через год отмечается более выраженный уровень когнитивной дисфункции по сравнению с больными с нормальными значениями артериальной сосудистой жесткости.

Как известно, повышение жесткости артериальной стенки ассоциировано с развитием в последующем когнитивной дисфункции [6,7]. Жесткость артериальной стенки можно оценивать целым рядом показателей (например, скорость пульсовой волны, индекс аугментации аорты, пульсовое давление, СЛСИ), что проиллюстрировано в обзоре, посвященном ассоциации когнитивной функции и артериальной жесткости [7]. Однако большинство из них трудно стандартизировать, поэтому внимание ученых в последнее время привлек такой показатель как индекс СЛСИ. Действительно, в одномоментных кросс-секционных исследованиях на здоровой популяции было показано, что у людей с более высокими результатами по шкале MMSE при множественной логистической регрессии помимо веса и мужского пола были ассоциированы и более низкие показатели СЛСИ (ОР 0,68; 95% ДИ 0,48–0,96;  $p=0,03$ ) [10]. Кроме того, в работе Yukutake T. и соавт. [6] при динамическом на-

блюдении в течение года за здоровыми лицами старших возрастных групп в группе с повышенной артериальной жесткостью артериальной стенки отмечено достоверно более выраженное снижение баллов по шкале MMSE (с  $26,9\pm 2,4$  до  $25,5\pm 2,3$ ;  $p=0,02$ ), чего не отмечалось в группе с нормальной жесткостью ( $27,4\pm 2,1$  и  $27,2\pm 2,1$  соответственно). В нашем исследовании наблюдалась похожая динамика в показателях данной шкалы у больных ОНМК с разным исходным уровнем СЛСИ.

Преимуществом индекса СЛСИ является меньшая степень его зависимости от уровня АД [9], что делает его удобным для динамического наблюдения за пациентами [11]. В настоящее время предложены различные методы профилактики дальнейшего снижения когнитивной функции у сосудистых больных [5]: специфическая медикаментозная терапия, нейрореабилитационные мероприятия, реваскуляризация. У постинсультных больных большое внимание уделяется физическим упражнениям, диете, коррекции факторов риска [7], считается, что такие программы лечения способны повлиять на развитие и прогрессирование когнитивной дисфункции. В этом плане использование индекса СЛСИ предоставляет дополнительные возможности для отслеживания вышеупомянутых воздействий. В литературе встречаются упоминания о снижении данного показателя на фоне успешной терапии артериальной гипертензии и сахарного диабета [12], коррекции факторов риска [13], при физических тренировках [14]. Возможность использования СЛСИ для динамической оценки состояния сосудистой стенки у постинсультных больных также продемонстрирована. Так, 12-недельная программа интенсивной физической реабилитации привела к снижению СЛСИ в пораженной стороне ( $p < 0,001$ ), чего не отмечалось в контрольной группе и на непораженной стороне [15]. Вполне возможно, что именно индекс СЛСИ позволит понять, насколько проводимые лечебные мероприятия эффективны и способны повлиять на дальнейшую динамику когнитивных функций, однако это требует проведения дополнительных исследований.

Ограничением исследования является отсутствие анализа относительного влияния различных изученных показателей на развитие постинсультной когнитивной дисфункции. В настоящем исследовании мы старались понять, есть ли различия в уровне когнитивных нарушений у больных с различным уровнем жесткости артериальной стенки через год после инсульта. Мы показали, что требуется продолжение исследований именно в вышеприведенном ракурсе.

Также следует отметить, что предыдущие исследования по изучению индекса СЛСИ проводились преимущественно в Японии и Китае, на азиатской популяции, исследования на европеоидной расе редки [16] и поэтому дополнительно необходимы для того, чтобы показать клиническую значимость данного параметра.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в группе больных со значениями СЛСИ  $\geq 9,0$  отмечены более низкие значения по шкале MMSE через год после инсульта (20,6 [18,0; 26,0] баллов) по сравнению с больными со значениями СЛСИ  $< 9,0$  (24,8 [23,5; 27,5] баллов;  $p=0,00001$ ). Соответственно, у постинсультных больных повышенная жесткость артериальной стенки связана с более выраженной когнитивной дисфункцией при обследовании через год и может быть использована для оценки эффективности и персонализированного подхода к подбору лечебных и реабилитационных мероприятий после перенесенного острого сосудистого события и прогнозирования индивидуального исхода после ОНМК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol*. 2019. Vol. 18, N 5. P. 459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
2. Lanctôt K.L., Lindsay M.P., Smith E.E., et al. Canadian stroke best practice recommendations: mood, cognition and fatigue following stroke, update 2019 // *Int. J. Stroke*. 2020. Vol. 15, N 6. P. 668–688. doi: 10.1177/1747493019847
3. Huang Y.Y., Chen S.D., Leng X.Y., et al. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, risk factors, and management // *J. Alzheimers Dis*. 2022. Vol. 86, N 3. P. 983–999. doi: 10.3233/JAD-215644
4. Zaidi K.B., Rich J.B., Sunderland K.M., et al. Methods for improving screening for vascular cognitive impairment using the Montreal Cognitive Assessment // *Can. J. Neurol. Sci*. 2020. Vol. 47, N 6. P. 756–763. doi: 10.1017/cjn.2020.121
5. Zhang X., Su J., Gao C., et al. Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and Treatment // *Cell Transplant*. 2019. Vol. 28, N 1. P. 18–25. doi: 10.1177/0963689718815820
6. Nihei S., Ogawa M., Hashimoto Y., et al. Arterial

stiffness and physical fitness on cognitive function in community-dwelling middle-aged and older adults // *Aging Clin. Exp. Res*. 2023. Vol. 35, N 9. P. 1845–1854. doi: 10.1007/s40520-023-02470-3

7. Coffin C., Suerken C.K., Bateman J.R., et al. Vascular and microstructural markers of cognitive pathology // *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022. Vol. 14, N 1. P. e12332. doi: 10.1002/dad2.12332

8. Сумин А.Н., Отт М.В., Колмыкова Ю.А., и др. Факторы, ассоциированные с патологическим сердечно-лodgeжечным индексом у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018. Т. 7, № 1. С. 67–75. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-67-75

9. Saiki A., Ohira M., Yamaguchi T., et al. New horizons of arterial stiffness developed using cardio-ankle vascular index (CAVI) // *J. Atheroscler. Thromb*. 2020. Vol. 27, N 8. P. 732–748. doi: 10.5551/jat.RV17043

10. Dao E., Barha C.K., Santos M., et al. Sex differences in the relationship between arterial stiffness and cognitive function in older adults // *J. Stroke and Cerebrovasc. Dis*. 2022. Vol. 31, N 1. P. 106175. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106175

11. Tabara Y., Setoh K., Kawaguchi T., et al. Factors affecting longitudinal changes in cardio-ankle vascular index in a large general population: the Nagahama study // *J. Hypertens*. 2018. Vol. 36, N 5. P. 1147–1153. doi: 10.1097/HJH.0000000000001672

12. Shimizu K., Tabata T., Kiyokawa H., et al. A Case Demonstrating the Cardio-Vascular Interaction by a New Cardio-Ankle Vascular Index During the Treatment of Concentric Hypertrophy // *Cardiol. Res*. 2019. Vol. 10, N 1. P. 54–58. doi: 10.14740/cr812

13. Miyoshi T., Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index // *J. Cardiol*. 2021. Vol. 78, N 6. P. 493–501.

14. Nishiwaki M., Fujibayashi M., Nanayama C., et al. Increasing levels of daily physical activity for arterial stiffness reduction in older women: a community-based pilot study // *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2018. Vol. 58, N 11. P. 1701–1709. doi: 10.23736/S0022-4707.17.07238-3

15. Takatori K., Matsumoto D., Okada Y., et al. Effect of intensive rehabilitation on physical function and arterial function in community-dwelling chronic stroke survivors // *Top Stroke Rehabil*. 2012. Vol. 19, N 5. P. 377–383. doi: 10.1310/tsr1905-377

16. Elosua-Bayés M., Martí-Lluch R., García-Gil M.D.M., et al. Association of Classic Cardiovascular Risk Factors and Lifestyles With the Cardio-ankle Vascular Index in a General Mediterranean Population // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)*. 2018. Vol. 71, N 6. P. 458–465. doi: 10.1016/j.rec.2017.09.011

REFERENCES

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(5): 459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
2. Lanctôt KL, Lindsay MP, Smith EE, et al. Canadian stroke best practice recommendations: mood, cognition and fatigue following stroke, update 2019. *Int J Stroke.* 2020; 15(6): 668–688. doi: 10.1177/1747493019847
3. Huang YY, Chen SD, Leng XY, et al. Poststroke cognitive impairment: epidemiology, risk factors, and management. *J Alzheimers Dis.* 2020; 86(3):983-999. doi: 10.3233/JAD-215644
4. Zaidi KB, Rich JB, Sunderland KM, et al. Methods for improving screening for vascular cognitive impairment using the Montreal Cognitive Assessment. *Can J Neurol Sci.* 2020; 47(6): 756–763. doi: 10.1017/cjn.2020.121
5. Zhang X, Su J, Gao C, et al. Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and Treatment. *Cell Transplant.* 2019; 28(1): 18–25. doi: 10.1177/0963689718815820
6. Nihei S, Ogawa M, Hashimoto Y, et al. Arterial stiffness and physical fitness on cognitive function in community-dwelling middle-aged and older adults. *Aging Clin. Exp. Res.* 2023; 35(9): 1845–1854. doi: 10.1007/s40520-023-02470-3
7. Coffin C, Suerken CK, Bateman JR, et al. Vascular and microstructural markers of cognitive pathology. *Alzheimers Dement (Amst).* 2022; 14(1): e12332. doi: 10.1002/dad2.12332
8. Sumin AN, Ott MV, Kolmykova YuA, et al. Faktory, assotsirovannyye s patologicheskimi serdechno-lodyzhechnym indeksom u bol'nykh s ostrym narusheniyem mozgovogo krovoobrashcheniya. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy. 2018; 7(1): 67–75. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-67-75 (In Russ).
9. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, et al. New horizons of arterial stiffness developed using cardio-ankle vascular index (CAVI). *J. Atheroscler. Thromb.* 2020; 27(8): 732–748. doi: 10.5551/jat.RV17043
10. Dao E, Barha CK, Santos M, et al. Sex differences in the relationship between arterial stiffness and cognitive function in older adults. *J. Stroke and Cerebrovasc. Dis.* 2022; 31(1): 106175. doi: 10.1016/j.jstROKEcerebrovasdis.2021.106175
11. Tabara Y, Setoh K, Kawaguchi T, et al. Factors affecting longitudinal changes in cardio-ankle vascular index in a large general population: the Nagahama study. *J Hypertens.* 2018; 36(5): 1147–1153. doi: 10.1097/HJH.0000000000001672
12. Shimizu K, Tabata T, Kiyokawa H, et al. A Case Demonstrating the Cardio-Vascular Interaction by a New Cardio-Ankle Vascular Index During the Treatment of Concentric Hypertrophy. *Cardiol Res.* 2019;10(1): 54-58. doi: 10.14740/cr812
13. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J. Cardiol.* 2021; 78(6): 493–501.
14. Nishiwaki M, Fujibayashi M, Nanayama C, et al. Increasing levels of daily physical activity for arterial stiffness reduction in older women: a community-based pilot study. *J Sports Med Phys Fitness.* 2018; 58(11): 1701–1709. doi: 10.23736/S0022-4707.17.07238-3
15. Takatori K, Matsumoto D, Okada Y, et al. Effect of intensive rehabilitation on physical function and arterial function in community-dwelling chronic stroke survivors. *Top Stroke Rehabil.* 2012; 19(5): 377–383. doi: 10.1310/tsr1905-377
16. Elosua-Bayés M, Martí-Lluch R, García-Gil MDM, Association of Classic Cardiovascular Risk Factors and Lifestyles with the Cardio-ankle Vascular Index in a General Mediterranean Population. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018; 71(6): 458–465. doi: 10.1016/j.rec.2017.09.011

## ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ОПЫТ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА №6 Г. НОВОСИБИРСКА

Цыцорина И.А.<sup>1,2</sup>, Лоскутников М.А.<sup>2</sup>, Волкова А.К.<sup>2</sup>, Джаборов Д.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, 630091, г. Новосибирск, пр. Красный 52

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО «Центральная клиническая больница», 630090, г.Новосибирск, ул. Пирогова 25/1

### Аннотация

Основным методом лечения ишемического инсульта является внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ). Применение болюсных тромболитиков позволяет ускорить начало лечения и улучшить прогноз.

Цель: демонстрация опыта применения болюсного тромболитика (неиммуногенной стафилокиназы) в условиях рутинной практики.

Материалы и методы: ретроспективный анализ историй болезни 183 пациентов, которым была проведена ТЛТ в Региональном сосудистом центре №6 г. Новосибирска.

Результаты: Возраст пациентов составил  $66 \pm 8$  лет, при этом старше 80 лет было 13% ( $n=27$ ). Время от «двери до иглы» составляло  $27,2 \pm 5,2$  мин. Тяжесть неврологического дефицита диагностирована от 4 до 20 баллов по NIHSS (среднее  $7,2 \pm 2,5$ ). У большей части пациентов (59%,  $n=108$ ) очаг ишемии не сформирован. Геморрагическая трансформация возникла в 13 случаях (7,1%), из них только у 2 пациентов имела симптомный характер (1%). Летальный исход наблюдался в 3,2% случаев. Минимальный неврологический дефицит ( $\text{NIHSS} \leq 5$ ) при выписке отмечался в большинстве наблюдений 80% ( $n=150$ ), а благоприятный функциональный исход ( $mRs 0-2$ ) в 60% ( $n=110$ ). Этапная реперфузия проведена 15 пациентам (7,6%). Оклюзия внутренней сонной артерии наблюдалась у 7 пациентов, среднемозговой – у 7, основной артерии – у 1. Удовлетворительный ангиографический результат (TICI2b-3) достигнут в 11 случаях (73%). Симптомная геморрагическая трансформация диагностирована в 1 случае (6%). С благоприятным функциональным исходом ( $mRs \leq 3$ ) выписано 9 пациентов (60%).

**Ключевые слова:** тромболитическая терапия, ишемический инсульт, неиммуногенная стафилокиназа, болюсное введение.

**Контакты:** Волкова Александра Константиновна, alex07\_95@mail.ru

## THROMBOLYTIC THERAPY FOR TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE: EXPERIENCE OF REGIONAL CENTER OF CEREBROVASCULAR DISEASE №6 (NOVOSIBIRSK)

Tsytsorina I.A.<sup>1,2</sup>, Loskutnikov M.A.<sup>2</sup>, Volkova A.K.<sup>2</sup>, Jaborov D.I.<sup>2</sup>

1 Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

2 Central Clinical Hospital, Novosibirsk, 630090, Novosibirsk, Pirogova st., 25/1

### **Abstract**

*Intravenous thrombolysis is main treatment for acute ischemic stroke. The use of bolus thrombolytics allows for faster initiation of treatment.*

*Aim: to demonstrate experience in the use of bolus thrombolytic (non-immunogenic staphylokinase) in routine practice.*

*Materials and methods: the stories of 183 patients who underwent TLT at the Regional Vascular Center No. 6 in Novosibirsk were selected.*

*Results: The age of the patients was 66±8 years. Over 80 years old 13% (n 27). The time from “door to needle” is 27.2±5.2 minutes. The severity of neurological deficit ranged from 4 to 20 points according to NIHSS (average 7.2±2.5). In the majority of patients ischemic focus wasn't formed (59%, n 108). Hemorrhagic transformation occurred in 13 cases (7.1%), only 2 patients had symptomatic transformation (1%). Death was observed in 3.2% of cases. Minimal neurological deficit (NIHSS≤5) was observed in most cases – 80% (n 150) at discharge. Favorable functional outcome (mRs 0–2) in 60% (n 110). Bridging-therapy was performed for 15 patients (7.6%). Occlusion of the internal carotid artery was observed in 7 patients, the middle cerebral artery – in 7, and the basilar artery – in 1. A satisfactory angiographic result (TICI2b-3) was achieved in 11 cases (73%). Symptomatic hemorrhagic transformation was in 1 case (6%). 9 patients (60%) were discharged with a favorable functional outcome (mRs≤3).*

**Keywords:** thrombolytic therapy, ischemic stroke, non-immunogenic staphylokinase, bolus thrombolytic drug.

**Contact:** Volkova Alexandra Konstantinovna, alex07\_95@mail.ru

## **ВВЕДЕНИЕ**

Острое нарушение мозгового кровообращения все еще остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. Главной стратегией лечения пациентов с ОНМК по ишемическому типу является восстановление кровотока в пораженном сосуде. За последние годы методы реперфузионной терапии претерпели значительные изменения. На настоящий момент «золотым стандартом» лечения является системная тромболитическая терапия (ТЛТ) [1]. Важную роль в эффективности проведенного лечения играет время от начала симптоматики до введения препарата [2]. В связи с чем внедрение тромболитиков с возможностью болюсного введения считается актуальным. В РФ в качестве препарата с болюсным введением представлена неиммуногенная стафилокиназа (НС). Эффективность и безопасность применения данного препарата оценивались в исследовании FRIDA, завершившегося в 2019 году [3]. По его результатам были внесены изменения в Протокол проведения тромболитической терапии при ишемическом инсульте (ИИ). На данный момент продолжается сбор информации о результатах использования данного препарата в реальной клинической практике [4].

Цель: демонстрация опыта применения неиммуногенной стафилокиназы в лечении ИИ в условиях работы Регионального сосудистого центра.

Материалы и методы: проведен ретроспективный клинический и статистический анализ 183 историй

болезни пациентов РСЦ6 г. Новосибирска, госпитализированных с диагнозом «Ишемический инсульт» с января 2023 по январь 2024 года. Всем пациентам при поступлении проведена нейровизуализация – КТ или МРТ головного мозга, оценен неврологический статус и тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS. Оказание помощи проводилось согласно клиническим рекомендациям «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», №928н от 15.12.2012 г. МЗ РФ и «Протоколу проведения тромболитической терапии, 2023». Для проведения ТЛТ отобраны пациенты с началом симптоматики менее 4,5 часов до момента поступления. ТЛТ проводилась неиммуногенной стафилокиназой («Фортелизин», Супраген) в дозировке 10 мг внутривенно болюсно. Через 24 часа проводилось контрольная СКТ ГМ. Для оценки степени функциональной независимости при выписке использовалась модифицированная шкала Рэнкина (mRs). Статистическая обработка проведена при помощи программы Statistica 12.5.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Отобрано 183 пациента, которым была проведена ТЛТ. Возраст пациентов составил 66±8 лет, при этом старше 80 лет было 13% пациентов (n=27). Доля мужчин 58% (n=116), женщин 42% (n=81). Время от начала симптомов до поступления в стационар в среднем составило 138 мин. Процедура тромболитической терапии проводилась в приемном отделении, сразу после выполнения нейровизуализации. Время

от «двери до иглы» составляло  $27,2 \pm 5,2$  мин. Тяжесть неврологического дефицита – от 4 до 20 баллов по NIHSS (среднее  $7,2 \pm 2,5$ ). Пациенты поступали с преимущественным поражением в каротидном бассейне (86%).

Наиболее частой сопутствующей патологией являлась гипертоническая болезнь (95%). Так же выявлялись ишемическая болезнь сердца (48%), сахарный диабет (27%), атеросклероз (63%), нарушение ритма (фибрилляция предсердий) (31%). При дальнейшем определении подтипа по классификации SSS-TOAST атеротромботический подтип установлен у 38% ( $n=71$ ), кардиоэмболический у 27% ( $n=49$ ), лакунарный у 32% ( $n=58$ ), неуточненный 3% ( $n=5$ ). Такая редкая причина ИИ как тромбофилия выявлена у 1 пациентки молодого возраста (42 года).

По результатам СКТ ГМ через 24 часа у большей части пациентов (59%,  $n=108$ ) очага ишемии не сформировано. Геморрагическая трансформация возникла в 13 случаях (7,1%), из них только у 2 пациентов имела симптомный характер (1%). Летальный исход наблюдался в 3,2% случаев. Минимальный неврологический дефицит ( $\text{NIHSS} \leq 5$ ) при выписке отмечался в большинстве наблюдений – 80% ( $n=150$ ), а благоприятный функциональный исход ( $mRs 0-2$ ) в 60% ( $n=110$ ).

Кроме того, проводилось комбинированное лечение – тромболитическая терапия и механическая реканализация – 15 пациентам (7,6%). Оклюзия ВСА наблюдалась у 7 пациентов, среднечерепной – у 7, основной артерии – у 1. Тяжесть неврологического дефицита при поступлении у данной группы пациентов была выше, чем в общей группе пациентов с ТЛТ – 13,6 баллов по NIHSS. Всем пациентам выполнена тромбэкстракция при помощи стент-ретривера («Grasper», Angioline). Удовлетворительный ангиографический результат (TICI2b-3) достигнут в 11 случаях (73%). Реканализации удалось достичь в результате в среднем 3 тракций. Частота геморрагической трансформации составила 40% ( $n=6$ ). Геморрагическое пропитывание развилось у 2 пациентов, паренхиматозная гематома (ПГ 1,2 тип) у 3 пациентов, субарахноидальное кровоизлияние у 1 пациента. Симптомный характер ГТ носила только в 1 случае (6%). С благоприятным функциональным исходом ( $mRs \leq 3$ ) выписано 9 пациентов (60%).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целью разработки и внедрения болюсных форм тромболитиков является сокращение времени от поступления до лечения, так называемого времени «от двери до иглы». Уменьшение данного показателя по-

зволяет улучшить прогноз и уменьшить сроки пребывания пациента в стационаре. При использовании НС в условиях РЦСб, данный показатель составляет  $27,2 \pm 5,2$  мин.

По данным исследования FRIDA благоприятный исход ( $mRs 0-2$ ) при применении неиммуногенной стафилокиназы отмечался в 68%, при использовании в клинике – в 60%. Частота развития геморрагической трансформации в исследовании и в клинической практике составила 19% и 7,1% соответственно. Симптомные трансформации при наблюдении встретились лишь в 1 % случаев, что не превышает данного показателя в исследовании FRIDA (3%).

Отдельно стоит остановиться на вопросе этапной реперфузии. На данный момент существуют противоречивые данные о преимуществе bridge-терапии перед механической реканализацией при окклюзии крупного церебрального сосуда. Согласно результатам крупного рандомизированного исследования, применение тромболитической терапии совместно с тромбэкстракцией достоверно не улучшает благоприятный исход у пациентов на 90-е сутки [5]. С другой стороны, имеются данные о том, что введение тромболитика перед проведением тромбэкстракции может увеличить шансы на достижение реканализации с первой тракции [6]. Стоит отметить, что результаты получены при применении алтеплазы (рекомбинантного активатора тканевого плазминогена (rt-PA)). Исследование EXTAND-IA TNK рассматривало преимущество однократного введения тенектеплазы перед процедурой ТЭ, по сравнению с введением алтеплазы. По результатам частота геморрагических осложнений не различалась, а благоприятные исходы чаще наблюдались в группе болюсно введенного препарата ( $mRs 0-2$  для тенектеплазы 64%, для алтеплазы 52%) [7]. Данные о возможности использования неиммунной стафилокиназы в этапной реперфузии находятся в разработке.

## ВЫВОДЫ

При использовании неиммуногенной стафилокиназы в рутинной практике не было зарегистрировано экстракраниальных геморрагических осложнений, частота геморрагической трансформации сопоставима с результатами ранее проведенных клинических исследований. В большинстве случаев удалось достигнуть благоприятного функционального исхода как при изолированном применении, так в рамках этапной реперфузии, что улучшило прогноз и сократило сроки пребывания пациента в отделении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pan Y., Shi G. Silver Jubilee of Stroke Thrombolysis with Alteplase: Evolution of the Therapeutic Window // *Front. Neurol.* 2021. N 12. P. 593887. doi: 10.3389/fneur.2021.593887
2. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Системный тромболитиз при ишемическом инсульте: клинические факторы персонифицированной эффективности и безопасности // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019. Т. 13, № 1. С. 5–14.
3. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа – новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022. Т. 122, № 7. С. 56–65. doi: 10.17116/jnevro202212207156
4. Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Крапивин С. Опыт применения неиммуногенной стафилокиназы для внутривенного тромболитиза при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра // *Медицинский совет.* 2023. Т. 17, № 3. С. 24–29. doi: 10.21518/ms2023-057
5. LeCouffe N.E., Kappelhof M., Treurniet K.M. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385, N 20. P. 1833–1844. doi: 10.1056/NEJMoa2107727
6. Kamiya Y., Suzuki K., Miyauchi Y., et al. Intravenous thrombolysis increases the first pass effect for large vessel occlusion treated with mechanical thrombectomy // *Stroke Vasc. Interv. Neurol.* 2023. N 3. P. e000577. doi: 10.1161/SVIN.122.000577
7. Campbell B.C.V., Mitchell P.J., Churilov L., et al. EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, N 17. P. 1573–1582. doi: 10.1056/NEJMoa1716405

## REFERENCES

1. Pan Y, Shi G. Silver Jubilee of Stroke Thrombolysis with Alteplase: Evolution of the Therapeutic Window. *Front Neurol.* 2021; 12: 593887. doi: 10.3389/fneur.2021.593887
2. Domashenko MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: clinical predictors of efficacy and safety. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2019; 13(1): 5–14. (In Russ).
3. Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022; 122(7): 56–65. doi: 10.17116/jnevro202212207156 (In Russ).
4. Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S. Experience with non-immunogenic staphylokinase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *Meditinskiiy Sovet.* 2023; 17(3): 24–29. doi: 10.21518/ms2023-057 (In Russ).
5. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med.* 2021; 385(20): 1833–1844. doi: 10.1056/NEJMoa2107727
6. Kamiya Y, Suzuki K, Miyauchi Y, et al. Intravenous thrombolysis increases the first pass effect for large vessel occlusion treated with mechanical thrombectomy. *Stroke Vasc Interv Neurol.* 2023; 3: e000577. doi: 10.1161/SVIN.122.000577
7. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018; 378(17): 1573–1582. doi: 10.1056/NEJMoa1716405

## ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

Монгуш Х.Д.<sup>1,2</sup>, Кыргыз А.В.<sup>1,2</sup>, Ондар А.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва, Кызыл

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Тыва «Республиканская больница №1»

### **Аннотация**

*Известно, что тромболитическая терапия (ТЛТ) – наиболее эффективная технология дифференцированного лечения при ишемическом инсульте (ИИ). С целью оценить функциональные исходы острого периода ишемического инсульта у пациентов, которым была выполнена тромболитическая терапия, ретроспективно была проанализирована когорта 54 больных с ИИ и ТЛТ, набранная за период с 2017 по 2018 годы, которые при поступлении в стационар соответствовали критериям для выполнения ТЛТ. Для осуществления сравнительного анализа среди выписанных пациентов ретроспективно сформирована группа, состоявшая из 57 больных, которым ТЛТ не выполнялась. После проведенного лечения в сосудистом центре процент пациентов с невыраженным неврологическим дефицитом возрос на 33%. Проведенный анализ продемонстрировал безопасность и эффективность ТЛТ при ишемическом инсульте в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.*

**Ключевые слова:** инсульт, тромболитизис, Республика Тыва, региональный сосудистый центр.

**Контакты:** Монгуш Херелмаа Дагбаевна, kherelmaa69-5@mail.ru

## PROVISION OF MEDICAL CARE FOR ISCHEMIC STROKE IN THE REPUBLIC OF TYVA

Mongush Kh.D.<sup>1,2</sup>, Kyrgys A.V.<sup>1,2</sup>, Ondar A.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific research Institute of medical-social problems and management of the Republic of Tuva

<sup>2</sup>State budgetary health institution of the Republic of Tuva «Republic Hospital № 1»

### **Abstract**

*It is known, that thrombolytic therapy is the most effective technology for differentiated treatment of ischemic stroke. To evaluate the functional outcomes of the acute period of ischemic stroke in patients who underwent thrombolytic therapy. Material and methods. We retrospectively analyzed a cohort of 54 patients with IS and TLT, recruited from 2017 to 2018, who, upon admission to the hospital, met the criteria for TLT. To carry out a comparative analysis among the discharged patients, a group was formed retrospectively, consisting of 57 patients who did not undergo TLT. Discussion. After the treatment in the vascular center, the percentage of patients with unexpressed neurological deficit increased by 33%. The analysis performed demonstrated the safety and efficacy of TLT in ischemic stroke in real clinical practice at a regional vascular center.*

**Key words:** stroke, thrombolysis, Tuva Republic, regional vascular center.

**Contact:** Mongush Herelmaa Dagbaevna, kherelmaa69-5@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Инсульт в настоящее время не только в России, а во всем мире, является одной из актуальных проблем современной медицины. Инсульт всегда был основной причиной инвалидизации населения [1]. В России среди пациентов, перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращаются не более 3–23%, 85% больных после перенесенного инсульта требуют постоянной медико-социальной поддержки, а у 20–30% пациентов наблюдается глубокая инвалидизация до конца жизни [2].

В результате исследований, проведенных в нашей стране, установлено, что заболеваемость инсультом является одной из самых высоких среди всех видов сердечно-сосудистых заболеваний, а смертность от инсульта устойчиво занимает второе место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиальной патологии.

Наиболее эффективной технологией дифференцированного лечения при ишемическом инсульте является применение методов реперфузии, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде. Этот метод имеет самый высокий уровень доказательности в лечении инсульта. Существуют два основных метода реперфузии при ОНМК по ишемическому типу – системная тромболитическая терапия (далее – ТЛТ, уровень доказательности 1А) при помощи рекомбинантного активатора плазминогена (rt-PA) и тромбэкстракция [3]. В РФ впервые методы системного и эндоваскулярного внутриартериального тромболитического были внедрены в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в 2005–2006 годах, но до 2008–2009 годов ТЛТ применяли только в отдельных центрах [4–6].

Первый опыт использования тромболитических препаратов при ИИ был обнародован в США еще в 1958 году [7]. В Российской Федерации ТЛТ при ИИ в 2021 году получили 5,1% больных с ИИ, поступивших в специализированные сосудистые центры в первые 4,5 часа заболевания [из доклада главного внештатного невролога МЗ РФ Шамалова Н.А. на совещании главных внештатных специалистов Минздрава России]. Применение альтеплазы называют «золотым стандартом» ТЛТ (системной и селективной) ИИ, поскольку данный препарат обладает умеренной избирательной активностью, у него отсутствуют антигенные свойства и крайне низок риск развития алергических реакций [8].

Первый опыт применения ТЛТ в Республике Тыва был осуществлен 2 декабря 2013 года, то есть на второй день после открытия РСЦ в регионе. Тром-

болитическая терапия препаратом Актилизе была проведена мужчине с выраженным неврологическим дефицитом (по шкале NIHSS – 16 баллов). При выписке из отделения у пациента неврологический дефицит значительно регрессировал (по шкале NIHSS – 7 баллов).

Создание в 2013 году на базе ГБУЗ РТ «Республиканская больница №1» Регионального сосудистого центра (РСЦ) открыло возможность более широкого применения системной ТЛТ при остром ИИ, постепенно ставшей обычной практикой в неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В последующие годы количество проводимых ТЛТ увеличивалось. Так, в 2014 году было проведено всего 2 ТЛТ, в 2015 году – 11, что составило 2,87% лиц с ИИ, в 2016 – 21 (5,65%), в 2017 – 19 (5,45%), в 2018 – 29 (4,5%), в 2019 году – 38 (6,61%), в 2020 – 39 (8,67%) и в 2021 году – 27 (6,55%), в 2022 году – 64.

**Цель работы:** оценить функциональные исходы острого периода ишемического инсульта (ИИ) у пациентов, которым была выполнена тромболитическая терапия (ТЛТ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно была проанализирована когорта 54 больных с ИИ и ТЛТ, набранная за период с 2017 по 2018 годы, которые при поступлении в стационар соответствовали критериям для выполнения ТЛТ. Летальность в группе ТЛТ составила 11,11%.

Для осуществления сравнительного анализа среди выписанных пациентов ретроспективно сформирована группа, состоявшая из 57 больных, которым ТЛТ не выполнялась. Основным критерием формирования группы сравнения явилось соответствие по возрасту и тяжести инсульта по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) – параметрам, в наибольшей степени влияющим на исход ишемического инсульта [5, 6].

Всем 111 пациентам при поступлении была выполнена нейровизуализация – компьютерная томография (КТ) на аппарате Toshiba Aquilion CXL 64 (64 среза), 73 (50%) пациентам группы ТЛТ проведено КТ-перфузионное исследование. 67 пациентам на 2–7-е сутки выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате GE Optima 360 с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Выделение патогенетических вариантов инсульта проводилось на основании классификации SSS-TOAST [7]. Функциональный статус при выписке оценивался при помощи индекса мобильности Ривермид и модифицированной шкалы Рэнкина [8].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна – Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия  $\chi^2$ . При проведении корреляционного анализа применялся критерий Спирмена. Данные в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2017–2018 годах в неврологическое отделение №1 ГБУЗ РТ «Республиканская больница №1» поступило 1467 больных с острым нарушением мозгового кровообращения. В первые 4,5 часа поступило 285 пациентов, что составило 19,43%. Причиной такого малого количества пациентов, поступающих в терапевтическое окно, является то обстоятельство, что к РСЦ прикреплено 11 кожуунов и расстояние между ними и городом Кызылом, в котором находится РСЦ, составляет минимум 75 км. ТЛТ была проведена 18,95% пациентов, поступивших в терапевтическое окно, что объясняется наличием противопоказаний к ТЛТ.

В группе ТЛТ мужчины составили 55,6%, в кон-

трольной группе – 49,12%. Средний возраст пациентов первой группы составил  $65,3 \pm 10,7$  лет, во второй группе –  $61 \pm 11,7$  лет. ТЛТ была проведена пациентам в возрасте от 40 до 92 лет, включая двух пациентов в возрасте старше 90 лет.

В первой группе почти все больные (92,59%) имели артериальную гипертензию. Регулярно принимали гипотензивные средства лишь 44%. В контрольной группе также 98,24% имели АГ, регулярно принимали гипотензивные средства 53,57%. В группе ТЛТ 22% больных имели сахарный диабет, из них у 33% впервые СД был диагностирован во время настоящей госпитализации. В контрольной группе у 14 % был в анамнезе СД. 27,78% пациентов в первой группе имели избыточную массу тела, в контрольной группе аналогичный показатель был у 35% больных. У 22% пациентов в группе ТЛТ инсульт был повторным, в контрольной группе – у 16%.

В таблице 1 отражено время от появления первых симптомов острого нарушения мозгового кровообращения до поступления в стационар. В группе пациентов, которым была проведена ТЛТ, данный показатель равен 112 минутам, в то время как в контрольной группе аналогичный показатель был равен 132 минутам.

**Таблица 1**

Среднее время от появления симптомов ОНМК до поступления в стационар

	Группа ТЛТ	Контрольная группа
Среднее время (в мин)	112	132

В таблице 2 приводятся данные по проведенным тромболитическим процедурам, проведенным врачами РСЦ в блоке реанимации и интенсивной терапии (БРИТ). Приводится анализ за 2 года, 2017-2018 гг. Всего было сделано 54 ТЛТ, из них мужчинам – 30, женщинам – 24.

**Таблица 2**

Половозрастная характеристика пациентов, получивших ТЛТ (%)

	Группа ТЛТ		Группа Контроля	
	Мужчины (n-30)	Женщины (n-24)	Мужчины (n-28)	Женщины (n-29)
30-34	3,33	–	–	3,44
35-39	6,67	–	14,2	6,89
40-44	3,33	4,17	25	–
45-49	–	4,17	7,14	6,89
50-54	16,67	12,50	–	3,44
55-59	6,67	20,83	3,6	10,3
60-64	23,33	4,17	–	13,7
65-69	13,33	16,67	7,14	20,6
70-74	16,67	4,17	21,4	10,3
75-79	3,33	12,50	14,2	10,3
80 лет и старше	6,67	20,83	7,17	13,7

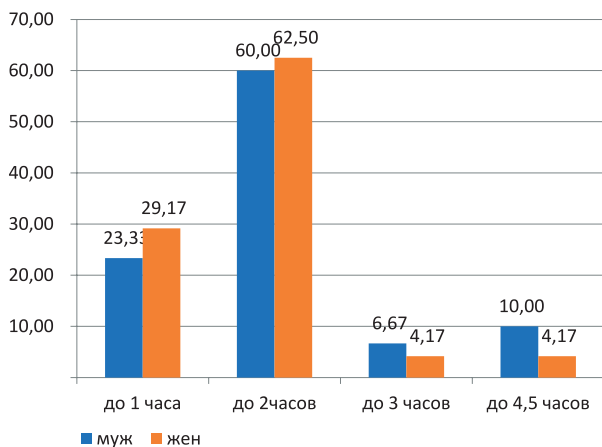
Как видно из таблицы 2, наибольшее количество пациентов находились в возрастной группе 65–69 лет – 14,81%.

Большинство пациентов, получивших ТЛТ, являлись жителями города Кызыла (68,52%), что, конечно, хорошо объяснимо быстрой «доставкой» в РСЦ.

Как показано на рис. 1, наибольшее количество пациентов, которым сделана ТЛТ, поступило в промежутке от 1 часа до двух часов после развития признаков ОНМК. Лиц женского пола, поступивших в первые два часа было больше, чем мужчин, но разница не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ).

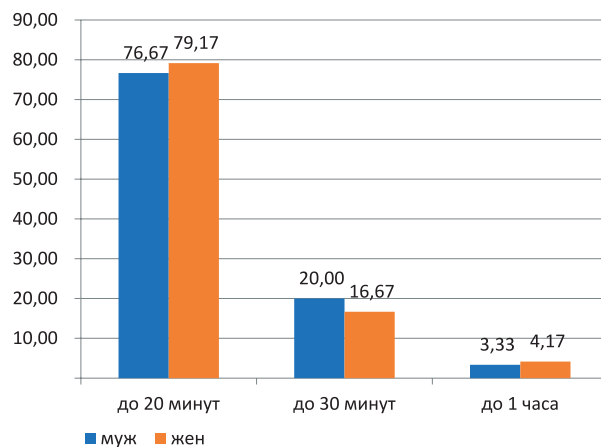
**Рис. 1.**

Распределение мужчин и женщин по времени обращения в РСЦ после развития признаков ОНМК (в %).



**Рис.2.**

Распределение мужчин и женщин по времени от поступления в приемный покой РСЦ до проведения КТ головного мозга (в %).



77,78% пациентов сразу же, а именно в течение 20 минут после поступления в приемный покой РСЦ, проводится КТ головного мозга, что соответствует требованиям Приказа №928 МЗ РФ от 15 ноября 2012 года.

Шкала инсульта Национального института здравоохранения, или Шкала инсульта NIH (NIHSS), является инструментом, используемым медицинскими работниками для объективной количественной оценки нарушений, вызванных инсультом. В таблице 3 показано состояние пациентов по шкале NIHSS, поступивших в неврологическое отделение, которым была сделана ТЛТ и группы контроля, при поступлении и при выписке. Как видно, в основной группе с NIHSS

от 1 до 8 баллов включительно поступило большинство, а именно 43%, с умеренным неврологическим дефицитом поступило 35%, и с выраженным неврологическим дефицитом поступило 22% пациентов. При выписке состояние больных по шкале NIHSS изменилось: с минимальным неврологическим дефицитом уже 76%, с умеренным – 11% и с выраженным – 13% пациентов. В группе контроля с легким неврологическим дефицитом поступили 50% пациентов, умеренные 30 и с выраженным неврологическим дефицитом 20%. Состояние больных, при выписке по шкале NIHSS с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом, в группе контроля была выше на 7% и 3% соответственно.

Таблица 3

Состояние пациентов по шкале NIHSS при поступлении и при выписке (в %)

	Группа ТЛТ		Группа контроля	
	NIHSS при поступлении	NIHSS при выписке	NIHSS при поступлении	NIHSS при выписке
От 1 до 8 баллов	43% (23)	76% (41)	50% (29)	65% (32)
От 9 до 16 баллов	35% (19)	11% (6)	30% (17)	18% (10)
От 17 баллов и больше	22% (12)	2% (1)	20% (11)	5% (3)
Умерло	–	11% (6)	–	14% (8)

Шкала Рэнкина позволяет оценить степень инвалидизации после инсульта. На основании таблицы 4 можно сделать вывод о том, что большинство пациентов поступало с выраженными нарушениями жизнедеятельности (72%), то есть были неспособны ходить без посторонней помощи, неспособны справляться со своими физическими потребностями без посторонней помо-

щи, а при выписке из стационара наибольшее количество пациентов (56%) имели возможность справляться с собственными делами без посторонней помощи. В группе контроля, пациенты так же поступали с выраженными нарушениями жизнедеятельности (77%), при выписке преобладали пациенты с умеренными (14%) и выраженными нарушениями жизнедеятельности (35%).

Таблица 4

Состояние пациентов по шкале Рэнкин при поступлении и при выписке (в %)

Баллы	Группа ТЛТ		Группа контроля	
	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке
От 1 до 2 баллов	4% (2)	56% (30)	4% (2)	37% (21)
3 балла	24% (13)	9% (5)	19% (11)	14% (8)
4-5 баллов	72% (39)	24% (13)	77% (44)	35% (20)
Умерло		11% (6)		14% (8)

Как видно из таблицы 5, у наибольшего количества пациентов, которому проведена ТЛТ, был поставлен подтип «инсульт неустановленной этиологии». Данный подтип выставляется, пациентам с неустановленной причиной ишемического инсульта, или же с двумя и более потенциальными причинами инсульта. На втором месте – кардиоэмболический

подтип, причиной которого, в большинстве случаев, явилась фибрилляция предсердий. Атеротромботический подтип ишемического инсульта выставлен в 19% случаев. Данный подтип выставляется при диагностировании у пациента стеноза более 50% или окклюзии одной из магистральных артерий головы ипсилатерально пораженному полушарию.

Таблица 5

Распределение пациентов по подтипам ишемического инсульта (в %)

Подтип	Группа ТЛТ	Контрольная группа
Кардиоэмболический	28 (15)	8,77 (5)
Атеротромботический	19 (10)	8,77 (5)
Лакунарный	15 (8)	45,61 (26)
Другой неуточненной этиологии	39 (21)	26,32 (15)
Другой уточненной этиологии	0	8,77 (5)

За время лечения у одного пациента отмечалась геморрагическая трансформация 2 типа (1,9%). Это были сливные петехиальные кровоизлияния в ишемической зоне без формирования масс-эффекта. Еще у одного пациента было выявлено паренхиматозное кровоизлияние 1 типа, то есть появилась гематома с объемом до 30% от объема инфаркта головного мозга. Данное осложнение тромболитической терапии не явилось причиной летального исхода пациента.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В выполненной работе представлена клиническая характеристика пациентов, которым проведена ТЛТ, изучены факторы, ассоциированные с клиническим и функциональным исходом.

Исследование показало, что недостаточное число (19,43%) больных поступают в стационар в первые 4,5 часа от развития симптомов, что не позволяет выполнить ТЛТ. Исследованная выборка пациентов характеризовалась значительной гетерогенностью и включила больных, проведение которым ТЛТ на основании «Клинических рекомендаций по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте» (2015) [4] определено консилиумом врачей: возраст старше 80 лет, неинвалидизирующий неврологический дефицит, сахарный диабет и инсульт в анамнезе. Согласно рекомендациям, пациенты монголоидной расы, к которой относится и коренное население республики, получали Актилизе в дозе не 0,9 мг на кг веса, а 0,6 мг на кг веса.

Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости кардиоэмболического инсульта среди пациентов с ТЛТ в сравнении с контрольной группой. Данный факт может свидетельствовать о более быстром обращении больных с данным типом инсульта за медицинской помощью, что, вероятно, связано с остротой развития симптоматики.

В группе ТЛТ мужчины составили 55,6%. Средний возраст пациентов группы ТЛТ составил  $65,3 \pm 10,7$  лет. Почти все больные (92,59%) имели артериальную гипертензию. Регулярно принимали гипотензивные средства лишь 44%. В группе ТЛТ 22% больных имели сахарный диабет. 27,78% пациентов имели избыточную массу тела. У 22% пациентов в группе ТЛТ инсульт был повторным.

Медиана времени от появления симптомов до поступления в стационар составила 112 минут. КТ головного мозга проведено в течение 20 минут после поступления в приемный покой РСЦ.

43% пациентов поступало с не сильно выраженным неврологическим дефицитом, что соответствует баллам по NIHSS от 1 до 8, но при выписке удельный вес боль-

ных с подобным баллом значительно возрос до 76%.

72% больных при поступлении принимавший врач выставил 4–5 баллов по шкале Рэнкин, а при выписке из стационара наибольшее количество пациентов (56%) имели возможность справляться с собственными делами без посторонней помощи.

Геморрагическая трансформация ишемического очага была выявлена у 2 пациентов (3,7%), которые имели фибрилляцию предсердий, были в тяжелом состоянии при поступлении.

Проведенный анализ продемонстрировал безопасность и эффективность ТЛТ при ишемическом инсульте в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом. Качество жизни. Медицина. 2006. № 2. С. 62–70.
2. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. М.: Литтерра; 2008.
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21, № 1. С. 4–10. doi: 10.17116/profmed20182114-10
4. Демин Т.В., Сайхунов М.В., Хасанова Д.Р. Опыт применения внутривенного тромболитика при ишемическом инсульте // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 1. С. 42–46.
5. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Анисимов К.В., и др. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 12–2. С. 17–22.
6. Bray B.D., Campbell J, Cloud G.C., et al. On behalf of the Intercollegiate Stroke Working Party Group. Associations Between Hospital Thrombolysis Volume and Speed of Thrombolysis Administration in Acute Ischemic Stroke // Stroke. 2013. Vol. 44. P. 3129–3135.
7. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.А. и др. Тромболитическая терапия ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвып. 2018. Т. 118, № 12. С. 4–14.
8. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Занин С.А. и др. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4.

## REFERENCES

1. Ivanova GE, Shklovskii VM, Petrova EA. The principles of early rehabilitation of stroke patients. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2006; 2: 62–70. (In Russ).
2. Skvortsova VI. Snizheniezabolevaemosti, smertnostiiinvalidnostiotinsul'tov v RossiiskoiFederatsii. Moscow: Litterra; 2008. (In Russ).
3. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018; 21(1): 4–10. doi: 10.17116/profmed20182114-10 (In Russ).
4. Demin TD, Saykhunov MV, Khasanova DR. Systemic thrombolysis experience in ischemic stroke treatment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2010; 1: 42–46. (In Russ).
5. Skvortsova VI, Shamalov NA, Anisimov KV, et al. Ramazanov GR. The results of systemic thrombolysis introduction in ischemic stroke treatment in Russian Federation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010; 110(12–2): 17–22. (In Russ).
6. Bray BD, Campbell J, Cloud GC, et al. On behalf of the Intercollegiate Stroke Working Party Group. Associations Between Hospital Thrombolysis Volume and Speed of Thrombolysis Administration in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013; 44: 3129–3135.
7. Gusev EI, Martynov MY, Yasamanova AA, et al. Thrombolytic therapy of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakova. Special issues. 2018; 118(12): 4–14 (in Russ).
8. Kadomtsev DV, Pasechnikova EA, Zanin SA, et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke. The current state of the problem. *Modern problems of science and education*. 2016; 4. (in Russ).

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

Монгуш Х.Д.<sup>1,2</sup>, Кыргыз А.В.<sup>1,2</sup>, Ондар А.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва, Кызыл

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Тыва «Республиканская больница №1»

### **Аннотация**

Проведен анализ показателей смертности населения Республики Тыва от болезней системы кровообращения (БСК) за период с 2013 по 2022 годы. Проанализированы показатели смертности населения от болезней системы кровообращения, от цереброваскулярных болезней (ЦВБ), от ишемической болезни сердца как в общем, так и только в трудоспособном возрасте. Рассмотрены факторы, которые внесли важный вклад в улучшение показателей.

**Ключевые слова:** региональный сосудистый центр, смертность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни.

**Контакты:** Монгуш Херелмаа Дагбаевна, kherelmaa69-5@mail.ru

## DYNAMICS OF MORTALITY RATES FROM DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM IN THE REPUBLIC OF TUVA

Mongush Kh.D.<sup>1,2</sup>, Kyrgys A.V.<sup>1,2</sup>, Ondar A.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific research Institute of medical-social problems and management of the Republic of Tuva

<sup>2</sup>State budgetary health institution of the Republic of Tuva «Republic Hospital № 1»

### **Abstract**

The analysis of mortality rates of the population of the Republic of Tuva from diseases of the circulatory system for the period from 2013 to 2022 was carried out. The mortality rates of the population from diseases of the circulatory system, from cerebrovascular diseases, from coronary heart disease are analyzed both in general and only in working age. The factors that contributed to the improvement of the indicators are considered.

**Key words:** regional vascular center, mortality, coronary heart disease, cerebrovascular diseases.

**Contact:** Mongush Herelmaa Dagbaevna, kherelmaa69-5@mail.ru

Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями – важнейшее направление медицины, поскольку именно болезни кровеносной системы являются основной причиной смертности населения [1, 2]. В России принята Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года [3]. В этом документе, как и в национальном проекте «Здоровье», в качестве одной из основных задач обозначен рост продолжительности жизни россий-

ского населения, в качестве приоритетов здоровья – снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. На объективность этого приоритета, особенно в трудоспособном возрасте, указывается во многих исследованиях [4, 5]. «Сосудистая» программа, которая стартовала в Российской Федерации в 2008 году, – это комплекс мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями.

Данная программа предполагает создание принципиально новой организационной структуры оказания экстренной специализированной медицинской помощи населению Российской Федерации на базе имеющихся многопрофильных лечебных учреждений – региональной сети межрайонных центров экстренной специализированной медицинской помощи. Основная цель данной программы – улучшение демографических показателей в стране путем снижения заболеваемости, смертности и инвалидности в классе сердечно-сосудистых заболеваний. Система была изначально ориентирована, прежде всего, на неотложную помощь пациентам, пережившим «сосудистые катастрофы»: инфаркты и инсульты. Поэтому сосудистые центры были размещены по всей территории страны с таким расчетом, чтобы доставить в них пациента и начать лечение можно было в течение «золотого часа» – в тот небольшой промежуток времени, когда медицинская помощь наиболее эффективна. Сосудистые центры обеспечивались всем необходимым для быстрой качественной диагностики и лечения (КТ, МРТ, ультразвуковые комплексы, экстренные лаборатории и др.), а также концентрировали профильных специалистов. Качественно новый уровень медицинской помощи в сосудистых центрах позволил в разы увеличить шансы больных на благополучный исход лечения. Если еще в начале 2000-х годов больничная летальность пациентов, перенесших инсульт, доходила до 90%, то теперь она сократилась до 10–20%. При этом две трети пациентов стали покидать клиники, что называется, «на своих ногах». В 2008 году в стране функционировало 12 РСЦ и 36 ПСО, а в 2022 году насчитывалось уже 189 РСЦ и 509 ПСО.

В Республике Тыва Региональный сосудистый центр (далее – РСЦ) был создан на основании Приказа Министерства здравоохранения Республики Тыва №364 от 10 августа 2013 года «Об организации сосудистого центра» и Приказа Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Тыва «Республиканская больница №1» №288 от 30 сентября 2013 года «О создании Регионального сосудистого центра». РСЦ был открыт 1 декабря 2013 года.

Центр начал оказывать экстренную высокотехнологичную помощь пациентам с инсультом и инфарктом миокарда, используя накопленный опыт лечения больных с сосудистыми заболеваниями и весь арсенал специализированного оборудования. Комплекс центра был оснащен оптимальным набором аппаратов и программ для нейровизуализации в любом периоде, что позволяло применять высокие технологии в большом временном окне от начала инсульта и ин-

фаркта миокарда. В центре с самого начала была разработана маршрутизация оказания помощи с учетом возможности быстрой доставки пациента в РСЦ и внутренняя маршрутизация для сокращения времени до начала лечения и реабилитации. Структура центра: неврологическое отделение для лечения больных с ОНМК на 39 коек, в том числе блок реанимации и интенсивной терапии на 6 коек (БРИТ), кардиологическое отделение для лечения больных с ОКС на 23 койки, в том числе БРИТ на 6 коек, отделение ранней медицинской реабилитации (с 2022 года) и отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения (РХМДЛ).

Помощь пациентам оказывается согласно приказам Минздрава России от 06.07.2009 г. №389Н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» и №599Н от 19.08.2009 г. «Об утверждении Порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению Российской Федерации при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля», а также в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №928н от 15.11.12 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» и Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №918н от 15.11.12 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Основные функции РСЦ: оказание круглосуточной лечебно-диагностической помощи в соответствии со стандартами медицинской помощи больным с ОНМК и ОКС, находящимся в ведении Центра и оказание медицинской помощи больным с ОНМК, хирургической патологией брахиоцефальных артерий и ОКС по профилям: «нейрохирургия», «сердечно-сосудистая хирургия» и «рентген-эндоваскулярные диагностика и лечение».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки вклада РСЦ в показатели смертности населения от БСК были проанализированы такие показатели:

- Смертность от БСК в РТ;
- Смертность от ЦВБ в РТ;
- Смертность в трудоспособном возрасте от БСК в РТ;
- Смертность в трудоспособном возрасте от ЦВБ в РТ;
- Смертность в трудоспособном возрасте от ИБС в РТ;
- Смертность в трудоспособном возрасте от ОИМ в РТ.

Данные были получены из Росстата.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

По БСК были взяты данные, начиная с 2000 года. Как видно из таблицы 1, по сравнению с 2000 годом в 2022 году произошло снижение смертности от БСК в Республике Тыва на 31,34%, с 2010 годом – 20,76% (рис. 1). По цереброваскулярным болезням взяли

данные, начиная с 2013 года, так как только с этого периода их начали мониторировать. В РФ в 2022 году смертность от ЦВБ была ниже данных 2013 года на 11,6%. В РТ по сравнению с 2013 годом в 2022 году произошло снижение смертности от ЦВБ на 13%. В 2022 году в РТ смертность от ЦВБ ниже, чем в РФ на 101,13 случая на 100 000 (рис. 2).

**Таблица 1**  
Смертность от БСК и ЦВБ в РТ и РФ

Год	БСК		ЦВБ	
	РТ	РФ	РТ	РФ
2000	440,3	846,1		
2001	443,3	864,6		
2002	480,1	907		
2003	502,58	926,95		
2004	435,11	893,85		
2005	483,4	905,41		
2006	435,84	861,39		
2007	424,01	829,9		
2008	419,64	830,84		
2009	390,44	796,07		
2010	381,5	806,36		
2011	371,5	753		
2012	382,7	737,1		
2013	362,9	698,1	102,9	216,4
2014	383,02	653,92	129,16	205,53
2015	346,98	635,29	100,09	198,28
2016	343,76	616,39	106,6	190,78
2017	310,18	587,64	103,08	180,1
2018	332,1	583,1	104,6	179,5
2019	301,9	573,2	97,9	177,6
2020	332,6	640,8	98,5	190,2
2021	294,13	643,32	89,6	190,73
2022	302,3	566,78	74,83	169,67

Рис. 1.

Динамика показателя смертности от БСК в РФ и РТ за 2000–2022 гг. Показатель на 100 000 населения.

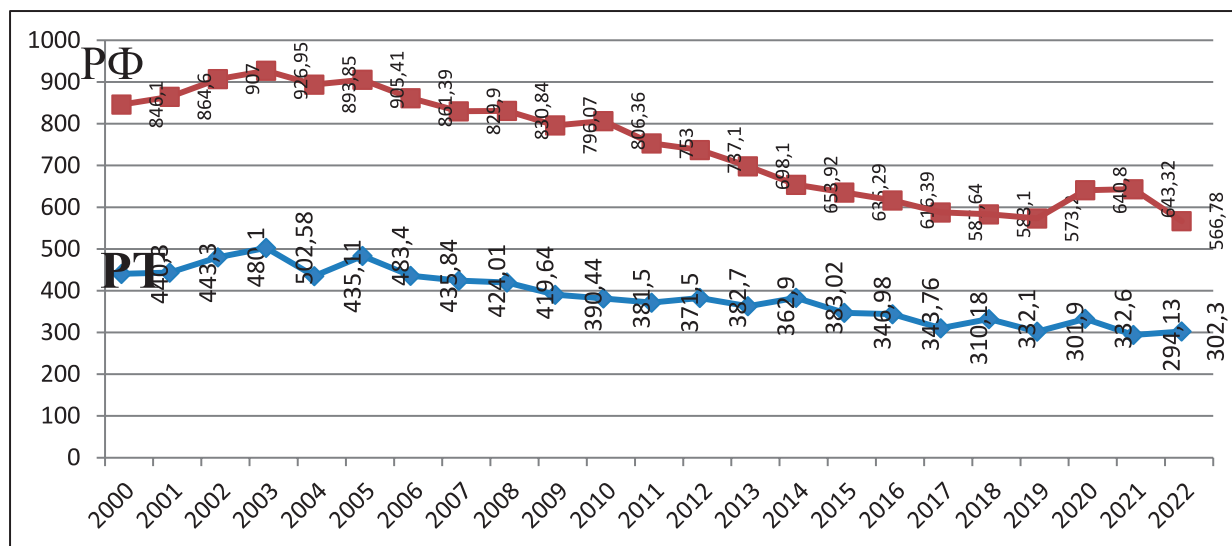
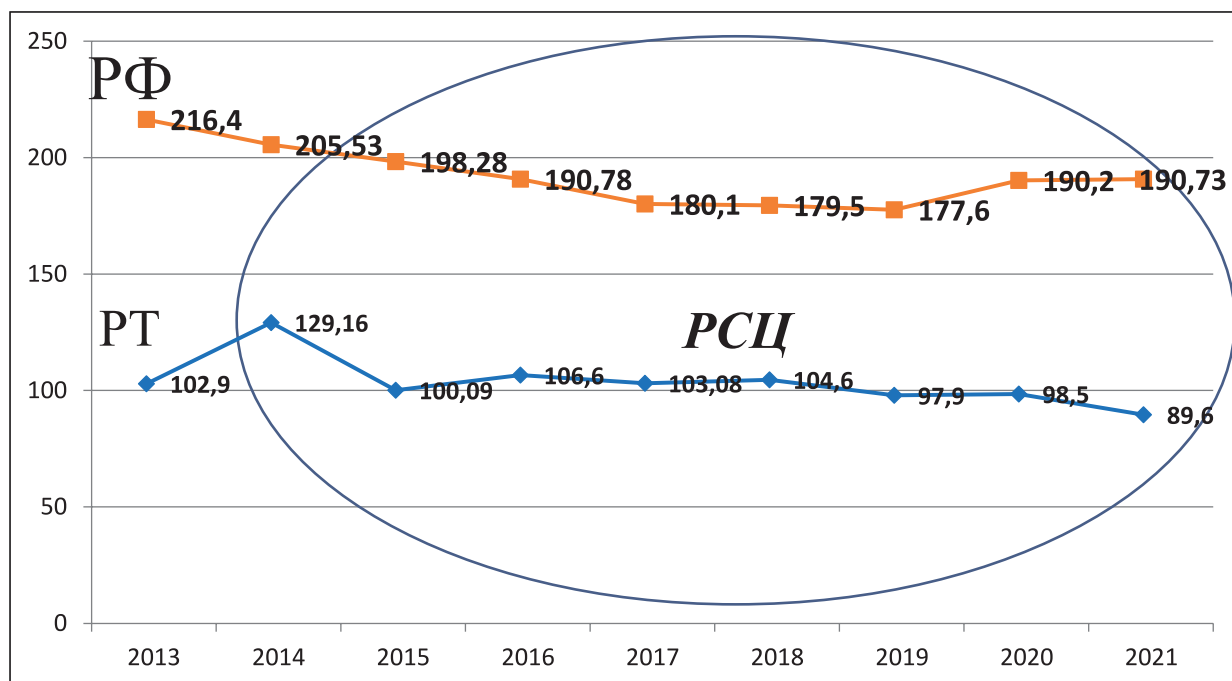


Рис. 2.

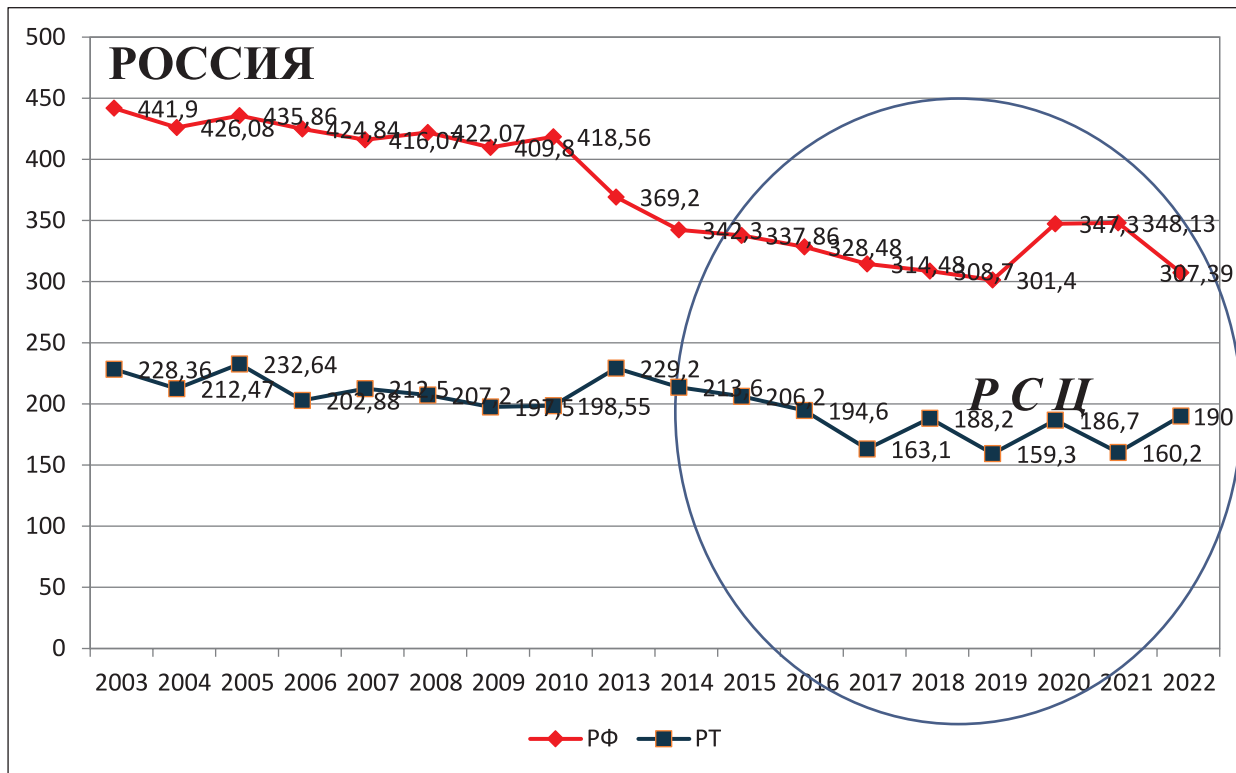
Динамика показателя смертности от ЦВБ в РФ и РТ за 2013–2022 гг. Показатель на 100 000 населения.



По ишемической болезни сердца также отмечается положительная динамика. В РТ 2022 году отмечается снижение смертности на 17,1% по сравнению с 2013 годом. В 2022 году показатель смертности в РТ ниже показателя РФ на 117,39 на 100 000 (рис. 3).

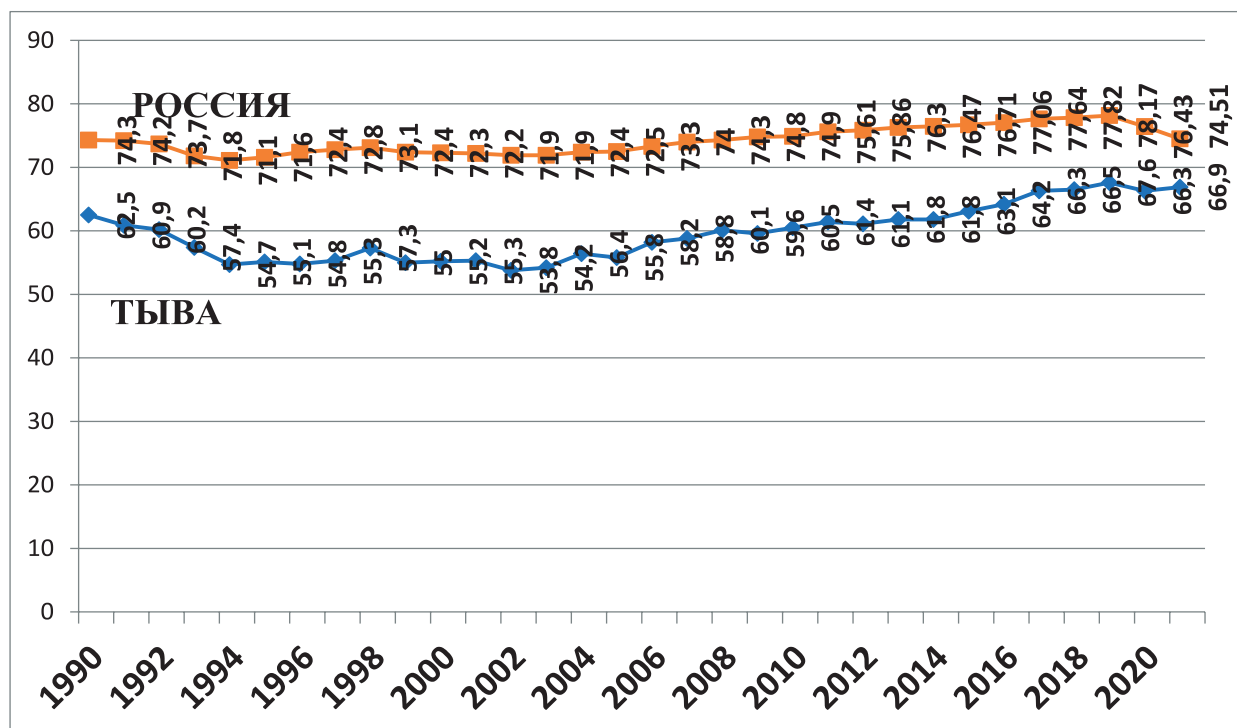
**Рис. 3**

Динамика показателя смертности от ИБС в РФ и РТ за 2003–2022 гг. Показатель на 100 000 населения.



Почему же в Республике Тыва показатели смертности населения намного ниже, чем аналогичный показатель в среднем по России? Означает ли это, что в Тыве люди меньше болеют и, следовательно, меньше умирают от БСК? Конечно, это далеко не так. Ответ на этот вопрос кроется в следующей диаграмме (рис.4.).

Рис. 4.  
Ожидаемая средняя продолжительность жизни в РТ и РФ.



По показателю ожидаемой средней продолжительности жизни РТ намного отстает от РФ. По результатам 2022 года этот показатель в РТ был равен 66,9 годам, в то время как аналогичный показатель в России был равен 74,51 годам. Причина такой разницы в продолжительности жизни отражена в структуре причин смертности населения (рис. 5). На протяжении ряда лет в России на первом месте по причинам смерти стоят БСК (55–60%), на втором месте – новообразования (12–14%), на третьем – внешние причины (11–12%).

Рис. 5.  
Структура причин смертности населения РФ



В РТ структура причин смертности населения отличная от аналогичной в РФ (рис. 6).

Рис. 6.  
Структура причин смертности населения РТ.



На первом месте – БСК, но они занимают 32–35%. На втором – внешние причины (24–28%), и лишь на третьем месте – новообразования (10–13%). Получается, что немалая часть населения республики не доживает до смерти от естественных причин, к которым, в первую очередь, относятся БСК и новообразования, и умирают в более молодом возрасте от так называемых внешних причин.

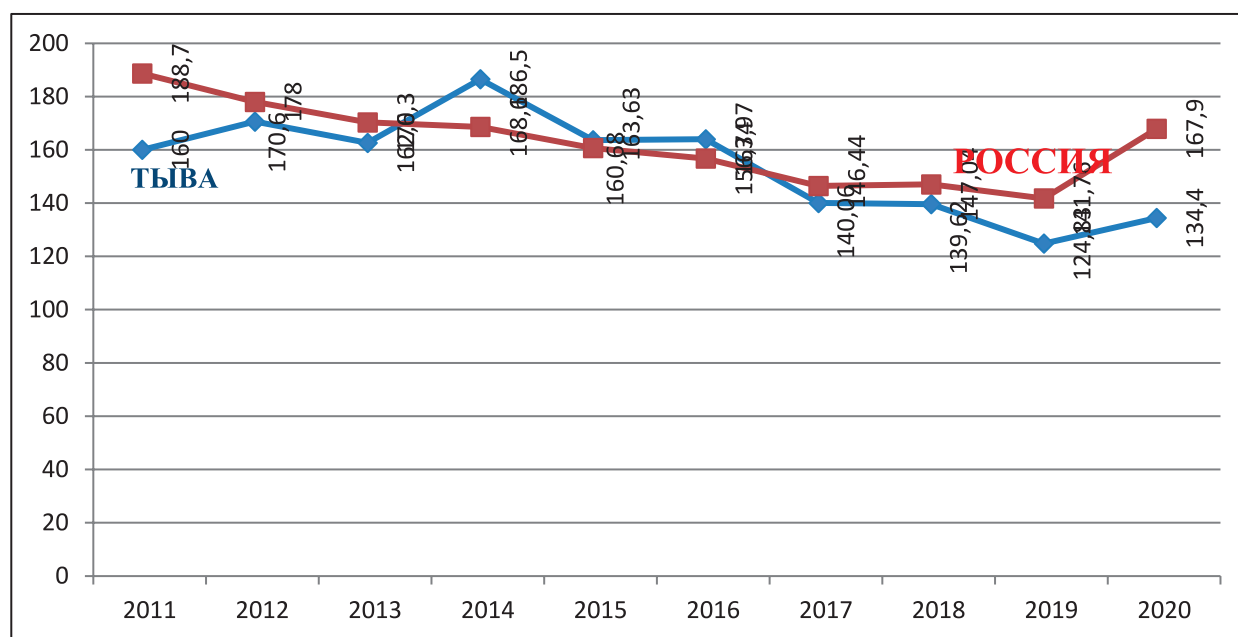
Если рассмотреть показатели смертности от БСК в трудоспособном возрасте, то картина несколько иная (таблица 2). В 2014-2016 годах показатель в РТ был выше, чем в РФ.

**Таблица 2**  
Смертность в трудоспособном возрасте от БСК и ЦВБ в РТ и РФ

Год	БСК		ЦВБ	
	РТ	РФ	РТ	РФ
2011	160	188,7		36,2
2012	170,6	178	60,9	33,8
2013	162,6	170,3	54,9	32,9
2014	186,5	168,6	64,1	32,6
2015	163,63	160,68	41,8	31,8
2016	163,97	156,74	54,1	31,3
2017	<u>140,06</u>	146,44	50,1	29,7
2018	<u>139,62</u>	147,04	46,5	29,2
2019	<u>124,83</u>	141,76	37,6	28
2020	134,4	167,9	37,2	32,9
2021	134,2		47,7	

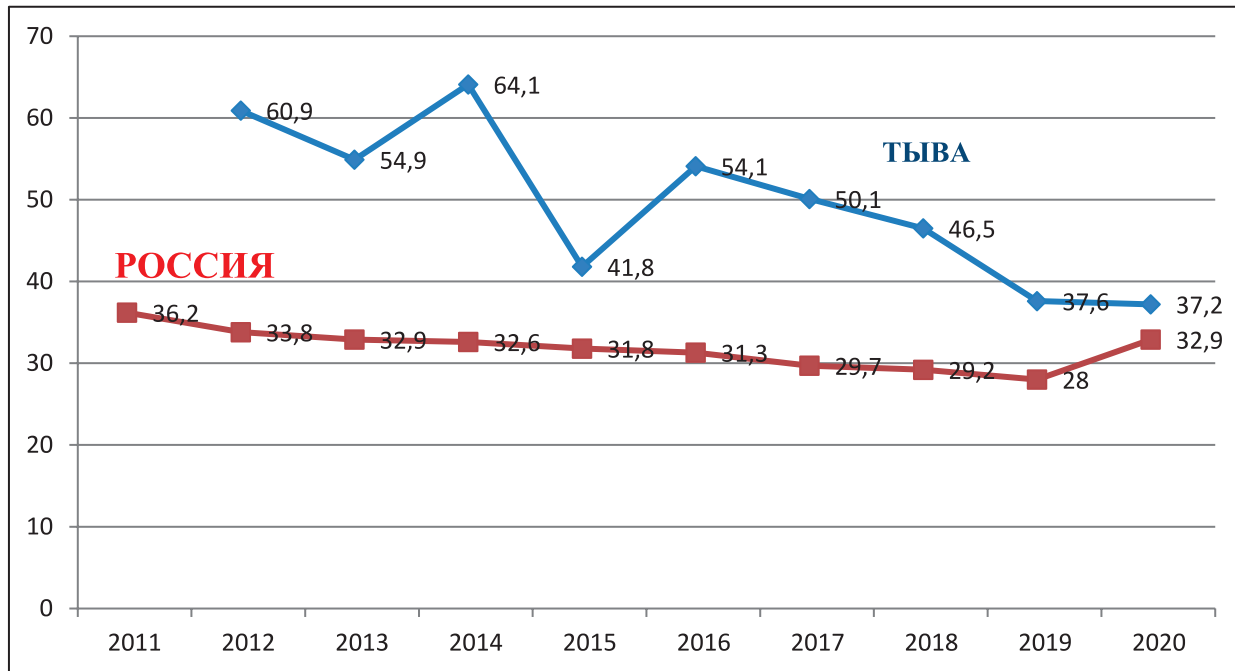
Рис. 7.

Смертность в трудоспособном возрасте от БСК в РТ и РФ.



В РТ по сравнению с 2011 годом в 2020 году отмечается снижение смертности от БСК на 16%. В 2020 году показатели РТ ниже аналогичных показателей РФ на 33,5 случая на 100 000 населения (рис. 7). По смертности от ЦВБ в трудоспособном возрасте показатели в Республике Тыва всегда были выше аналогичных показателей в среднем по РФ (рис. 8). Но, если в 2012 году смертность от ЦВБ была выше на 27,10 на 100 000, то в 2020 году – уже на 4,3 на 100 000 трудоспособного населения. В РТ в 2020 году произошло снижение данного показателя на 38,4% по сравнению с 2012 годом.

**Рис. 8.**  
Смертность в трудоспособном возрасте от ЦВБ в РТ и РФ.



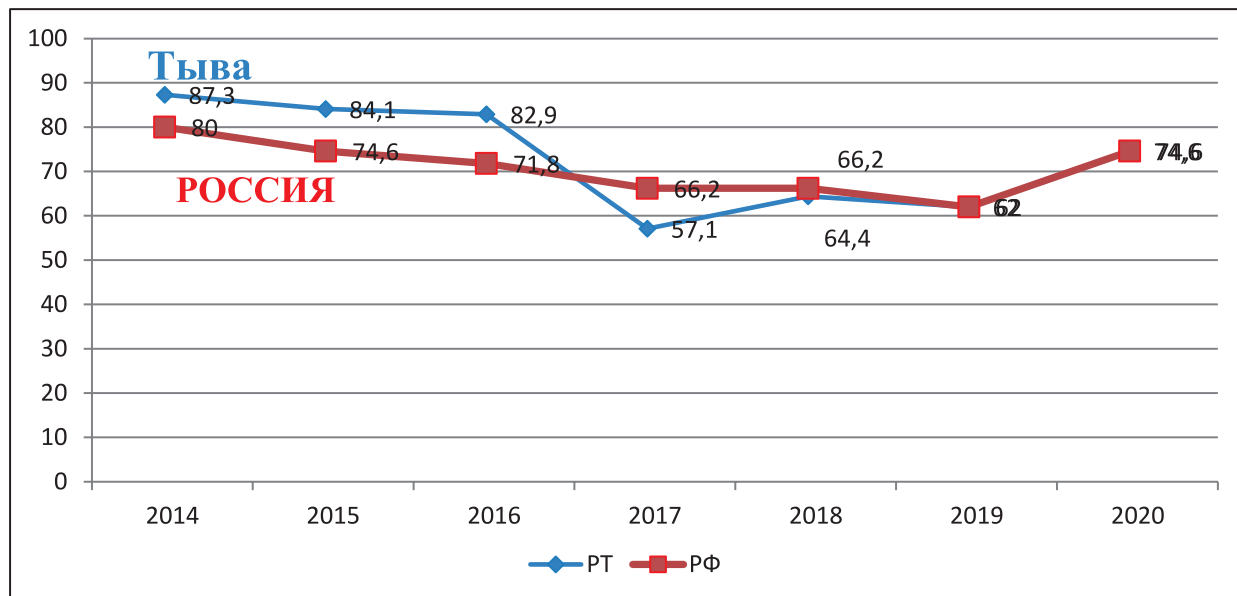
По показателям смертности от ИБС и острого инфаркта миокарда в трудоспособном возрасте в Республике Тыва также отмечается положительная динамика (таблица 3).

**Таблица 3**  
Смертность в трудоспособном возрасте от ИБС и ОИМ в РТ и РФ

Год	ИБС		В т.ч. от ОИМ	
	РТ	РФ	РТ	РФ
2011				
2012		87,9		14,9
2013		82,7		14,3
2014	87,3	80,0	17,6	14,0
2015	84,1	74,6	18,9	13,4
2016	82,9	71,8	15,5	13,2
2017	57,1	66,2	15,6	12,0
2018	64,4	66,2	14,9	11,8
2019	62	62,0	10,7	10,7
2020	74,6	74,6	12,4	12,4

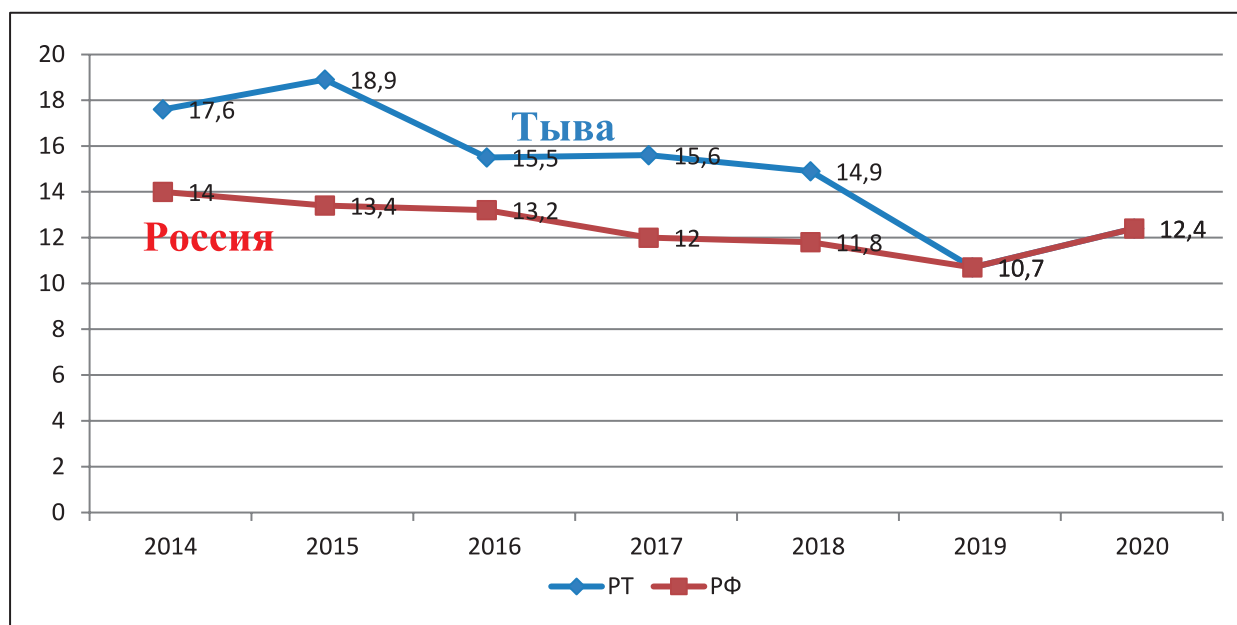
В 2014 году смертность от ИБС в РТ была выше аналогичного показателя в РФ на 7,3 на 100 000 населения. Но в 2019 и 2020 годах эти показатели уже сравнялись (рис. 9).

**Рис. 9.**  
Смертность населения в трудоспособном возрасте от ИБС в РТ и РФ



По смертности от острого инфаркта миокарда в Республике Тыва в 2014 году показатель был выше аналогичного показателя в РФ на 3,6 случая на 100 000 населения. Но в 2019 и 2020 годах показатели в РТ сравнялись с показателями в РФ (рис. 10).

**Рис. 10.**  
Смертность населения в трудоспособном возрасте от ОИМ в РТ и РФ.



**Что повлияло на изменение показателей смертности населения Республики Тыва от болезней системы кровообращения?**

1. Селективная коронарография (КГ). Первая КГ была сделана в ноябре 2014 года. После внедрения диагностической коронарографии снизилась смертность у больных хроническими формами ишемической болезни сердца.

2. Чрескожные коронарные вмешательства. В феврале 2015 года проведена первая чрескожная транслюминальная ангиопластика и стентирование коронарных артерий у больного с острым коронарным синдромом. Активно выявлялись пациенты, которым было показано проведение стентирования коронарных артерий в плановом порядке. Ранее такие пациенты направлялись для лечения за пределы республики. С внедрением эндоваскулярных методов в республике начата новая страница в лечении пациентов с острым коронарным синдромом. Ранее такие пациенты получали только консервативное лечение. Снижена госпитальная летальность от острого инфаркта миокарда в 2–2,5 раза.

3. Тромболитическая терапия (ТЛТ) у больных с ишемическим инсультом. Первая ТЛТ была сделана на второй день после открытия РСЦ, то есть 2 декабря 2013 года. Если в 2014 году было за год сделано 2 ТЛТ, то по итогам 2023 года было сделано уже 78 в регионе.

4. Тромбоэкстракция (ТЭ) у больных с ишемическим инсультом. Первая ТЭ была проведена в начале 2019 года. В 2023 году проведено 11 ТЭ.

5. Эндоваскулярное лечение мешотчатых аневризм сосудов головного мозга. Если ранее проводили только клипирование аневризм, то с 2023 года уже начали внедрять эмболизацию.

6. Ангиография конечностей (2015 год).

7. Удаление внутримозговой гематомы при геморрагическом инсульте.

8. Декомпрессионная краниотомия при обширном ишемическом инсульте.

9. Слаженная работа мультидисциплинарной реабилитационной команды.

10. Церебральная ангиография (2015 год).

11. Каваграфия (2016 год).

12. ЧТА со стентированием периферических артерий (2016 год).

13. Ангиопульмонография, катетерная фрагментация тромбов (2016 год).

14. Имплантация каво-фильтра (2016 год).

15. Имплантация однокамерного ЭКС (2017 год).

16. Имплантация двухкамерного ЭКС (2017 год).

17. Установка электрода временного ЭКС (2017 год).

18. Пункция перикарда (2017 год).

19. Имплантация перманентного катетера (2018 год).

20. Эмболизация маточных артерий (внедрили в 2021 год).

21. ВСУЗИ (2022 год).

Конечно, вклад в улучшение показателей смертности населения внесло все республиканское здравоохранение. Это и работа всего первичного звена, работа с населением по первичной и вторичной профилактике, это и обновление технической базы больниц, непрерывное обучение всех медицинских работников по БСК и многое другое. Работа РСЦ, как координирующего органа, тоже внесло свою существенную лепту.

10 лет – немалый срок. Адаптированная к условиям региона новая система организации медицинской помощи больным с ОКС и ОНМК позволила повысить доступность и качество медицинской помощи данной категории больных. Видно, что открытие РСЦ в РТ способствовало выполнению всех требуемых диагностических и лечебных мероприятий для пациентов с ОКС и ОНМК по современным стандартам, что значительно улучшило функциональный статус пациентов при выписке. Оптимизация оказания специализированной помощи населению РТ по БСК способствовала увеличению выявления БСК по данным обращаемости и снижению смертности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: Медицинское информационное агентство; 2012.

2. Стаховская Л.В. Инсульт. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2014.

3. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года [Internet]. Доступно по: [http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?doc\\_itself=&nd=102117162&page=1&rdk=1#10](http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?doc_itself=&nd=102117162&page=1&rdk=1#10). Ссылка активна на 10 марта 2024.

4. Иванова А.Е. Влияние новых мер демографической политики на смертность населения // Социальные аспекты здоровья населения. 2009. № 4(12).

5. Семенова В.Г., Евдокушкина Г.Н. Первые результаты программы по снижению сердечно-сосудистой смертности: пилотные регионы на фоне России // Социальные аспекты здоровья населения. 2011. Т. 17, № 1. С. 3.

## REFERENCES

1. Parfenov VA, Khasanova DR. Ishemicheskiy insul't. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2012. (In Russ).
2. Stakhovskaya LV. Insul't. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2014. (In Russ).
3. Kontseptsiya demograficheskoy politiki Rossiyskoy Federatsii na period do 2025 goda [Internet]. Available at: [http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?doc\\_itself=&nd=102117162&page=1&rdk=1#I0](http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?doc_itself=&nd=102117162&page=1&rdk=1#I0). Accessed: 10 Mar 2024. (In Russ).
4. Ivanova AE. Vliyaniye novykh mer demograficheskoy politiki na smertnost' naseleniya. Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2009; 4(12). (In Russ).
5. Semenova VG, Yevdokushkina GN. Pervyye rezul'taty programmy po snizheniyu serdechno-sosudistoy smertnosti: pilotnyye regiony na fone Rossii. Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2011;17(1): 3. (In Russ).

## ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОВЫШЕННЫМ ЛАКТАТОМ ПРИ МР-СПЕКТРОСКОПИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Архипов И.Е.<sup>1,2</sup>, Прокаева А.И.<sup>1,2,3</sup>, Третьякова Е.В.<sup>2</sup>, Коробко Д.С.<sup>1,2,3</sup>, Малкова Н.А.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Минздрава России Новосибирск, ул. Красный Проспект, 52.

<sup>2</sup> ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130.

<sup>3</sup> ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, 630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3.

---

### Аннотация

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (ЛССЛ) – это редкое аутосомно-рецессивное митохондриальное заболевание, порой скрывающееся под маской первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС). Диагностика ЛССЛ затруднена в связи с возможным дебютом болезни во взрослом возрасте и неспецифической клинической картиной медленно прогрессирующей неврологической дисфункции (мозжечковые, пирамидные, сенсорные и когнитивные нарушения) без характерной для митохондриальной патологии полисистемности поражения различных органов и систем. Однако, описаны и систематизированы патогномоничные радиологические особенности поражения белого вещества головного и спинного мозга при ЛССЛ, что позволяет достоверно установить диагноз. Не смотря на отсутствие специфической терапии ЛССЛ, правильная диагностика необходима для полноты эпидемиологических данных и для предотвращения назначения иммуносупрессивных препаратов с побочными эффектами, ухудшающими качество жизни пациентов. Количество публикаций о ЛССЛ немногочисленно, поэтому каждый случай представляет большой интерес. В статье представлен краткий обзор литературы, описание клинического случая пациентки с дебютом ЛССЛ после 18 лет. Основными неврологическими проявлениями были ступенеобразно прогрессирующий нижний парапарез, мозжечковая и сенситивная атаксия, нарушение функции тазовых органов по центральному типу, двусторонняя оптическая невропатия. Обсуждается дифференциальный диагноз ЛССЛ с ППРС, фуникулярным миелозом, другими наследственными демиелинизирующими заболеваниями на основании описанных клинико-лабораторных данных.

**Ключевые слова:** Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (ЛССЛ), рассеянный склероз, лактат, магнито-резонансная томография, DARS2.

**Контакты:** Архипов Иван Евгеньевич, [sicvel1739@list.ru](mailto:sicvel1739@list.ru)

---

## LEUKOENCEPHALOPATHY WITH PREDOMINANT DAMAGE TO THE BRAIN STEM, SPINAL CORD AND INCREASED LACTATE (LBSL): CLINICAL CASE

Arkhipov I.<sup>1,2</sup>, Prokaeva A.<sup>1,2,3</sup>, Tretyakova E.<sup>2</sup>, Korobko D.<sup>1,2,3</sup>, Malkova N.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Krasny Prospekt str., 52

<sup>2</sup> Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>3</sup> International Tomographic Center, Novosibirsk, Institutskaya str., 3

**Abstract**

*Leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate (LBSL) is a rare autosomal recessive mitochondrial disease, sometimes hiding under the mask of primary progressive multiple sclerosis (PPMS). Diagnosis of LBSL is difficult due to the possible onset of the disease in adulthood and the nonspecific clinical picture of slowly progressive neurological dysfunction (cerebellar, pyramidal, sensory and cognitive disorders) without the characteristic of mitochondrial pathology of the polysystemic lesion of various organs and organ systems. However, pathognomonic radiological features of lesion of the white matter of the brain and spinal cord of LBSL are described and systematized, which makes it possible to reliably suspect the diagnosis. Despite the lack of specific therapy for LBSL, proper diagnosis is necessary for the completeness of epidemiological data and to prevent the administration of drugs with side effects that worsen the quality of life of patients. The number of publications about LBSL is small, so each case is of great interest. The article presents a brief review of the literature, a description of a clinical case of a patient with the onset of LBSL after 18 years. The main neurological manifestations were stepwise progressive inferior paraparesis, cerebellar and sensitive attack, central pelvic organ dysfunction, bilateral optic neuropathy. The differential diagnosis of LBSL with PPMS, funicular myelosis, and other hereditary demyelinating diseases is discussed on the basis of the described clinical and laboratory data.*

**Keywords:** *Leukoencephalopathy with predominant lesions of the brainstem, spinal cord and elevated lactate in MR spectroscopy (LBSL), multiple sclerosis, lactate, magnetic resonance imaging, DARS2.*

**Contact:** Arkhipov I.E., sicvel1739@list.ru

Лейкодистрофии – это гетерогенная группа генетических заболеваний, поражающих белое вещество центральной нервной системы, а в некоторых случаях и периферический миелин. Существует обширное количество классификаций лейкодистрофий. Отдельные состояния по мере накопления клинического опыта разделены по возрасту дебюта заболевания на детскую, подростковую и взрослые формы [1].

При дебюте данных состояний во взрослом возрасте (старше 18 лет) особенно важно клиницисту отличать их от такого частого демиелинизирующего заболевания, как рассеянный склероз (РС). Одним из таких достаточно редких и сложных в диагностике заболеваний является лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (ЛССЛ) [2–8].

ЛССЛ – редкое аутосомно-рецессивное заболевание нервной системы, ассоциированное с мутациями гена DARS2, который кодирует митохондриальную аспартил-тРНК-синтазу (DARS2; MIM\*610956). Первые описания случаев ЛССЛ относятся к 2002 году и с тех пор в литературе все чаще стали описывать различные фенотипы заболевания [9]. В 2007 году описаны первые мутации гена DARS2, приводящие к развитию заболевания. Ген картирован на 1-й хромосоме (локус 1q25.1) и кодирует митохондриальную аспартил-тРНК-синтазу [10]. Описано более 60 мутаций гена, которые

встречаются как в экзонах, так и в интронах указанного гена. Самым распространенным местом возникновения мутаций является полипиримидиновая область 3'-конца 2-го интрона. Практически все случаи, описанные в литературе, представляли собой компаунд-гетерозиготное носительство двух различных мутаций, причем, одна из мутаций всегда затрагивает именно 2-й интрон. На втором аллеле могут встречаться практически любые мутации: описаны делеции, дупликации, нонсенс- и миссенс-мутации во всех экзонах и некоторых интронах гена. В литературе описаны также случаи гомозиготного носительства мутаций гена DARS2 [11, 12]. Наибольшая частота встречаемости мутацией гена DARS2 наблюдается в финской популяции и составляет 1:95 [2, 11]. Такая частота встречаемости мутации гена DARS2 в финской популяции позволяет предполагать большую частоту случаев с ошибочно установленным диагнозом в других популяциях. Согласно отечественным данным, наиболее часто больным с ЛССЛ выставляется диагноз РС, особенно среди лиц старше 18 лет [2–8].

При обсуждении возраста дебюта заболевания данные разнятся. Согласно крупнейшей зарубежной выборке (n=66 пациентов), средний возраст начала заболевания составляет 8 лет. Максимально зарегистрированный возраст начала заболевания составлял 40 лет [8]. Отмечено влияния возраста дебюта на клиническое течение заболевания. Так, при раннем дебюте (до 18 лет) заболевание протекало тяжелее, с

выраженным инвалидизирующим неврологическим дефицитом, в отдельных случаях ведущим к летальному исходу, в то время как поздний дебют (после 18 лет) ассоциирован с благоприятным течением в виде минимального или умеренного неврологического дефицита с сохранением средней продолжительность жизни, сопоставимой со средними показателями в популяции [2, 7].

При ЛССЛ преимущественно поражаются тела нейронов, являющихся началом длинных проводниковых систем головного и спинного мозга, что обуславливает в клинической картине заболевания прогрессирующую мозжечковую и сенситивную атаксии, пирамидные нарушения, преимущественно в виде нижнего центрального парализа, когнитивные нарушения. Помимо длинных проводников ЦНС, в процесс вовлекаются также длинные проводники ПНС с развитием полиневритического синдрома. Реже встречаются эпилептические припадки, прогрессирующее ухудшение зрения с двух сторон. Наиболее часто заболевание дебютирует с мозжечковой атаксии [2]. Также для заболевания характерно отсутствие типичной для митохондриальной патологии полисистемности поражения в виде развития кардиомиопатии, эндокринопатии и других патологий [13].

Диагностика заболевания основывается на характерной клинической картине, данных МРТ головного и спинного мозга, МР-спектроскопии, подтверждении молекулярно-генетического дефекта в причинном гене. Повышение уровня лактата по данным МР-спектроскопии встречается часто, но не является облигатным признаком заболевания в виду отсутствия повышения его в ряде описанных клинических случаях подтвержденного ЛССЛ и частого его повышения при других митохондриальных заболеваниях [2, 8, 13].

Выделены радиологические характеристики ЛССЛ, разделенные на большие и поддерживающие критерии. Для постановки диагноза необходимы все 3 больших критерия и как минимум 1 поддерживающий критерий [14].

Большие критерии – наличие измененного сигнала от:

- белого вещества больших полушарий (лейкоареоз) с относительно сохранным субкортикальным белым веществом,
- задних столбов и/или латеральных кортикоспинальных трактов в спинном мозге,
- пирамид и/или перекреста пирамид в продолговатом мозге.

Поддерживающие критерии – наличие измененного сигнала от:

- валика мозолистого тела,
- задней ножки внутренней капсулы,
- верхней ножки мозжечка,
- нижней ножки мозжечка,
- интрапаренхимальной части тройничного нерва,
- мезенцефальной части тригеминального тракта,
- переднего спинocerebellярного тракта в продолговатом мозге,
- белого вещества мозжечка.

Не смотря на характерную клиническую и радиологическую картину заболевания, установить верный диагноз затруднительно. Для подтверждения диагноза необходимо генетическое исследование.

На сегодняшний день не разработано методов этиотропного и патогенетического лечения. Используются методы симптоматической коррекции, реабилитационные мероприятия. Применение курсов нейрометаболической и нейропротективной терапии ЛССЛ, описанных в отдельных наблюдениях, не имеет патогенетического обоснования и не влияет на отдаленный прогноз течения заболевания. Перспективным направлением является применение антисмысловых нуклеотидов, однако данная терапия все еще находится на стадии разработки [2].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ш., 17.06.1986 г.р. В 22 года на фоне жары отмечала эпизоды онемения правой руки и ноги, нечеткости речи длительностью около 15 минут с полным самостоятельным восстановлением.

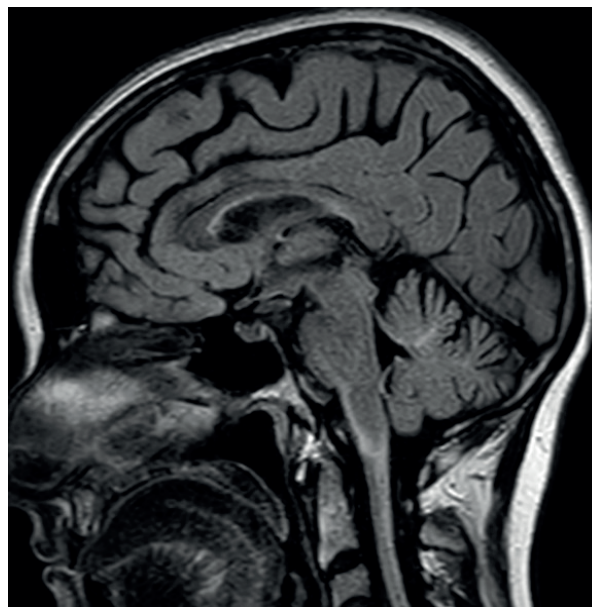
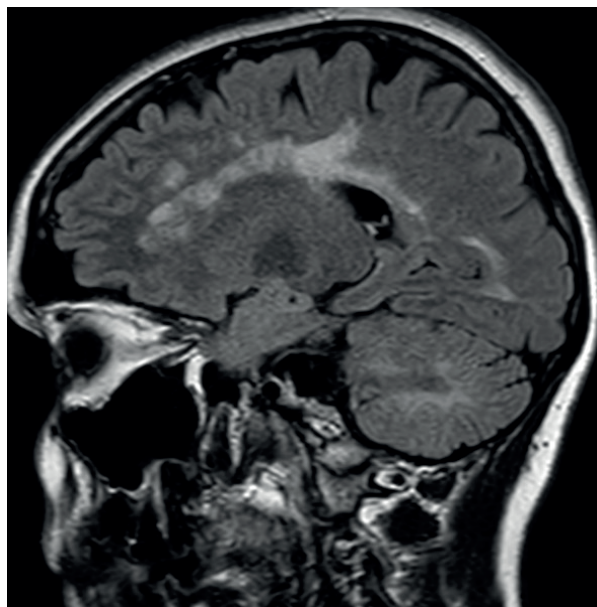
С 32 лет описывает эпизоды головокружения вращательного характера длительностью менее суток.

В январе 2021 года (34 года) появилась общая слабость, с постепенным усилением в течение года. Примерно в это же время стала отмечать постепенное нарушение походки, связанное с шаткостью при ходьбе. С сентября 2021 года – появление онемения в голенях, кончиках пальцев рук. В октябре 2021 года – эпизоды повелительных позывов на мочеиспускание. Направлена неврологом на МРТ головного мозга.

По МРТ головного мозга от 04.12.2021 г.: зоны лейкоареоза, множественные очаги демиелинизации, в том числе в стволе мозга, ножках и полушариях мозжечка, верхних отделах спинного мозга.

Рис. 1.

МРТ головного мозга от 04.12.2021 г.



Пациентка направлена на консультацию в Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы (ОЦРС) г. Новосибирска с подозрением на рассеянный склероз (РС). При осмотре в ОЦРС в декабре 2021 года предъявляла жалобы на общую слабость, слабость в ногах, периодическое онемение пальцев рук и ног, голеней, периодические повелительные позывы на мочеиспускание, шаткость при ходьбе, головную боль. В анамнезе жизни обращали на себя внимание отсутствие хронических соматических заболеваний, выкидыш на ранних сроках, как исход первой беременности, РС у бабушки по материнской линии. В неврологическом статусе: центральный нижний парапарез 4 балла, мозжечковая динамическая и статическая атаксия, нарушение функции тазовых органов по центральному типу, чувствительных нарушений объективно не выявлено.

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно №5 в январе 2022 года, после которой пациентка отметила положительную динамику увеличения силы в ногах и уменьшения шаткости при ходьбе.

МРТ головного мозга с контрастным усилением от марта 2022 года: динамики очагового поражения головного мозга в сравнении с исследованием от 04.12.2021 г. не выявлено.

В марте 2022 года с целью исключения ревматологической патологии исследована сыворотка крови по программе стандартного иммунологического скрининга (антитела к фосфолипидам, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, антитела

к нативной ДНК, антитела к клещевому боррелиозу, антинуклеарный фактор), который не выявил клинически значимых отклонений.

В связи с постепенным нарастанием неврологического дефицита, отсутствием клинико-радиологических признаков диссеминации во времени в апреле 2022 года в неврологическом отделении ГБУЗ НСО ГНОКБ проведена диагностическая люмбальная пункция.

По данным общего анализа ликвора от 26.04.2022 г.: в 1-ой порции ликвора – цитоз 3 кл/мкл, лимфоцитарный, белок 0,26 г/л; во 2-ой порции – цитоз 52 кл/мкл, лимфоцитарный, белок 0,26 г/л.

В биохимическом анализе ликвора от 26.04.2022 г.: глюкоза 3,3 ммоль/л, хлориды 127,1 ммоль/л.

При исследовании ликвора и сыворотки крови на определение типа синтеза иммуноглобулинов выявлен 1 тип синтеза (поликлональный) иммуноглобулинов. Концентрация лямбда и каппа цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови – в пределах референсных значений.

С учетом выявления очагов на видимых отделах шейного отдела спинного мозга по данным МРТ головного мозга для исключения фуникулярного миелоза исследован уровень В12 сыворотки крови. Уровень В12 от 27.04.2022 г. – 315 пг/мл (в пределах референсных значений).

В результате проведенного обследования установлен диагноз первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС). Рекомендована терапия препаратом окрелизумаб 600 мг в/в капельно 1 раз в 6 месяцев. В сентябре 2022 года проведено первое

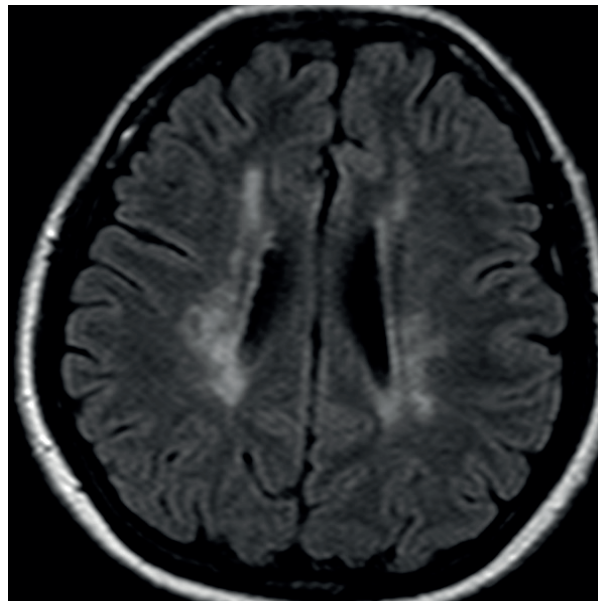
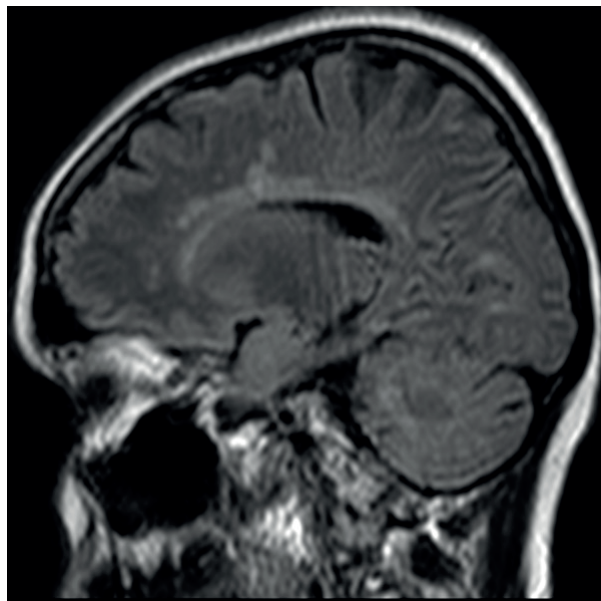
введение препарата, инфузию перенесла удовлетворительно.

В феврале 2023 года пациентка внезапно отметила снижение зрения на оба глаза. Предположено течение двухстороннего оптического неврита.

МРТ головного мозга с контрастным усилением 11.02.2023 г.: при сравнении с данными МРТ от апреля 2022 года – уменьшение размеров очагов в мосту, полушариях мозжечка, четко описан очаг в видимых отделах спинного мозга длиной до 2,4 см.

**Рис. 2.**

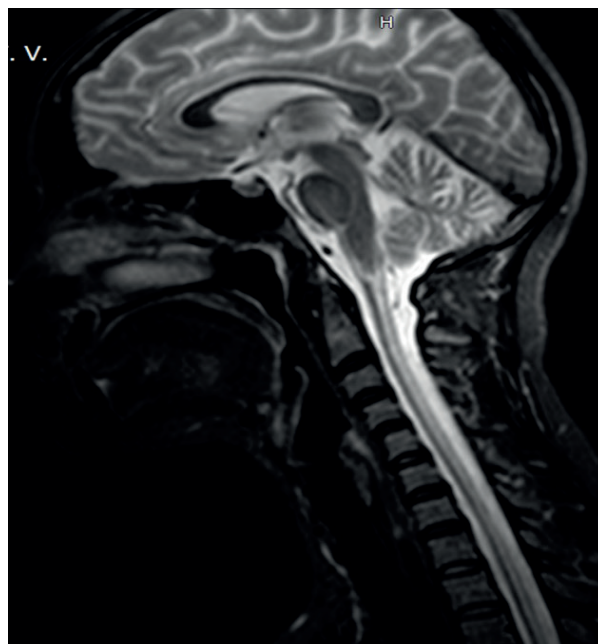
МРТ головного мозга от 11.02.2023 г.



МРТ шейного отдела спинного мозга от марта 2023 года – протяжённый очаг на уровне С1-Т5, без накопления контраста.

**Рис. 3.**

МРТ шейного отдела спинного мозга от 03.03.2023 г.



С марта 2023 года у пациентки появились периодические трудности при глотании жидкости. Учитывая описанный протяжённый очаг в шейном отделе спинного мозга, признаки бульбарного синдрома (периодическая дисфагия) в круг дифференциального диагноза включены заболевание спектра оптиконеуромиелита (ЗСОНМ), анти-MOG синдром. Выполнены исследования крови на антитела к аквапорину-4, антитела к MOG. Результаты – в пределах референсных значений (при всех исследованиях титр антител менее 1:10). При осмотре в марте 2023 года выявлено снижение остроты зрения с двух сторон (справа до 0,7, слева 0,6), элементы дисфагии, усиление выраженности центрального тетрапареза (до 4 баллов в правой руке и ногах), в остальном неврологический статус без динамики. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно №5 с незначительной положительной динамикой в виде уменьшения общей слабости. Учитывая недостаточный эффект от пульс-терапии ГКС, постепенное, ступенеобразное нарастание неврологического дефицита, выявление на МРТ головного и спинного мозга очагов демиелинизации характерного паттерна (рис. 1, рис. 2, рис. 3) сделано предположение о течении лейкодистрофии. Учитывая возраст начала заболевания (после 18 лет), в круг дифференциального диагноза включены лейкодистрофии (наиболее актуальные – адренолейкодистрофия, адреномиелоневропатия), наследственные болезни обмена веществ (болезнь Фабри), митохондриальные энцефаломиопатии. Отсутствие признаков системного поражения (миопатии, кардиомиопатии, эндокринопатии, ихтиоз и другие) позволяет снизить вероятность митохондриальной патологии, адренолейкодистрофии, адреномиелоневропатии. Для достоверного исключения наследственных болезней обмена веществ исследованы сухие пятна крови на ферментативную активность (в том числе уровень галактоцереброзидазы) от 14.04.2023 г. Результат – в пределах референсных значений.

Высказано предположение о редком заболевании лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (ЛССЛ). Проведено исследование крови на мутации гена DARS 06.07.2023 г., выявлена гетерозиготная мутация chr:173831593G>T замена p.Cys152Phe.

Таким образом, установлен диагноз лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (ЛССЛ), подтвержденная от 06.07.2023 г. (гетерозиготная мутация chr:173831593G>T замена p.Cys152Phe). Двусторон-

няя оптическая нейропатия. Центральный тетрапарез до 4б в ногах, в левой руке, рефлекторный в правой руке, мозжечковая атаксия с нарушением функции ходьбы. Нарушение функции тазовых органов по центральному типу.

Рекомендованы курсы неспецифической нейрометаболической терапии, реабилитационные мероприятия, симптоматическая терапия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае описаны типичные для ЛССЛ клинические и радиологические характеристики, однако пациентке первоначально все же был диагностирован ППРС. Диагностика ППРС в данном случае обусловлена лабораторным исключением частых альтернативных нозологий (ревматологические заболевания, фуникулярный миелоз) и соответствием клинико-радиологических данных диагностическим критериями Макдональда 2017 года [15]. Лишь дополнительная клинико-радиологическая оценка течения заболевания позволила предположить альтернативный рассеянному склерозу диагноз. Остро возникшее двустороннее снижение зрения на фоне терапии препаратом окрелизумаб, отсутствие отрицательной динамики по МРТ головного мозга, выявление продленного очага в канатиках шейного отдела спинного мозга, без накопления контрастного вещества по данным МРТ, может указывать на ЗСОНМ, однако данная диагностическая гипотеза не объясняет ранее описанного прогрессирующего характера течения заболевания и паттерн очагового поражения спинного мозга. Дополнительный анализ МРТ головного мозга и спинного мозга указывает на симметричное поражение белого вещества больших полушарий, ствола головного мозга, канатиков спинного мозга. Отсутствие объективно фиксируемого ответа на пульс-терапию ГКС также может указывать на течение лейкодистрофии. Принимая во внимание отсутствие полисистемного поражения органов и систем, возраст начала заболевания (22 года), был предложен диагноз лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышением лактата по МР-спектроскопии, в связи с чем пациентка была направлена на молекулярно-генетическое исследование, что в итоге и подтвердило диагноз.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае описан диагностический путь пациента, обсуждён обширный дифференциально-диагностический ряд.

Рассеянный склероз, особенно его первично-прогрессирующее течение, является основным заболеванием, с которым проводится дифференциальный диагноз ЛСЛС с дебютом заболевания у пациентов старше 18 лет. Знание описанных клинических и радиологических особенностей ЛССЛ позволяет вовремя заподозрить верный диагноз и направить пациента на молекулярно-генетическое исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К., ред. Заболевание нервной системы у детей. 3-е изд. М.; 2013. Т. 1. С. 360–363.
2. Долгий С.В., Сафонова О.В., Сулейманов Р.Р., и др. Обзор случаев лейкоэнцефалопатии с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом по данным магнитно-резонансной томографии // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. № 4(46).
3. Мороз А.А., Нужный Е.П., Селиверстов Ю.А., и др. Редкая форма лейкоэнцефалопатии, ассоциированная с геном DARS2: российский опыт. Неврологический журнал. 2018. Т. 23, № 2. С. 71–77.
4. Карпова М.И., Василенко А.Ф., Короткова Д.Г., и др. Лейкоэнцефалопатия с поздним началом с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (клинические наблюдения) // Нервно-мышечные болезни. 2019. Т. 9, № 3. С. 32–39.
5. Кириллова П.А., Рябов С.А., Попова Е.В., и др. Клинический случай лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата под маской рассеянного склероза // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 23. С. 106–111.
6. Колесникова Е.П., Кузенкова Л.М., Савостьянов К.В., и др. Клинические случаи лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность) // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14, № 6. С. 724–731.
7. Рябченко А.Ю., Губина А.Е. Современные представления о лейкоэнцефалопатии с поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным содержанием лактата // Кубанский научный медицинский вестник. 2020. Т. 27, № 4. С. 149–160.
8. Steenweg M.E., van Berge L., van Berkel C.G., et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics*. 2012. Vol. 43, N 6. P. 332–338.
9. van der Knaap M.S., van der Voorn P., Barkhof F., et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and

spinal cord involvement and high lactate // *Ann. Neurol*. 2003. Vol. 53, N 2. P. 252–258.

10. Scheper G.C., van der Klok T., van Andel R.J., et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation // *Nat. Genet*. 2007. Vol. 39. P. 534–539.

11. van Berge L., Hamilton E.M., Linnankivi T., et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain*. 2014. Vol. 137, N 4. P. 1019–1029.

12. Miyake N., Yamashita S., Kurosawa K., et al. A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant. *Clin. Genet*. 2011. Vol. 80. P. 293–296.

13. Мументайлер М., Хейнрих М.; Левина О.С. Неврология. 4-е изд. М.: Медпресс-информ; 2019.

14. Wolf N.I., Toro C., Kister I., et al. DARS-associated leukoencephalopathy can mimic a steroid-responsive neuroinflammatory disorder. *Neurology*. 2015. Vol. 84, N 3. P. 226–230.

15. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018. Vol. 17, N 2. P. 162–173.

## REFERENCES

1. Aicardi J, Bax M, Gillberg C, editors. Diseases of the nervous system in children. 3rd ed. Moscow; 2013; 1: 360–363. (In Russ).
2. Dolgiy SV, Safonova OV, Suleymanov RR, et al. Review of leukoencephalopathy cases involving brainstem, spinal cord and elevated lactate levels after magnetic resonance imaging. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2020; 4(46). (In Russ).
3. Moroz AA, Nuzhniy EP, Seliverstov YuA, et al. Rare hereditary leukoencephalopathy, associated with DARS2 gene mutations: Russian experience. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2018; 23(2): 71–77. (In Russ.)
4. Karpova MI, Vasilenko AF, Korotkova DG, et al. Late-onset leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate (clinical observations). *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2019; 9(3): 32–39. (In Russ).
5. Kirillova PA, Ryabov SA, Popova EV, et al. Case report of leukoencephalopathy with predominant brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation behind the mask of multiple sclerosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023; 17(23): 106–111. (In Russ).
6. Kolesnikova YeP, Kuzenkova LM, Savostyanov KV, et al. Clinical Cases of Leukoencephalopathy

with Predominant Lesion of the Brain Stem, Spinal Cord and High Blood Lactate in the MR Spectroscopy (Mitochondrial Aspartyl-tRNASynthetase Deficiency). *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics*. 2015; 14(6): 724–731.

7. Ryabchenko AYu, Gubina AE. Modern views of brainstem and spinal cord leukoencephalopathy with increased lactate content. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(4): 149–160. (In Russ).

8. Steenweg ME, van Berge L, van Berkel CG, et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics*. 2012; 43(6): 332–338.

9. van der Knaap MS, van der Voorn P, Barkhof F, et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurol*. 2003; 53(2): 252–258.

10. Scheper GC, van der Klok T, van Andel RJ, et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal

cord involvement and lactate elevation. *Nat Genet*. 2007; 39: 534–539.

11. van Berge L, Hamilton EM, Linnankivi T, et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain*. 2014; 137(4): 1019–1029.

12. Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, et al. A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant. *Clin Genet*. 2011; 80: 293–296.

13. Mumentyler M, Heinrich M; Levina OS, ed. *Neurology*. 4th ed. Moscow: Medpress-inform; 2019.

14. Wolf NI, Toro C, Kister I, et al. DARS-associated leukoencephalopathy can mimic a steroid-responsive neuroinflammatory disorder. *Neurology*. 2015; 84(3): 226–230.

15. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 162–173.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ВАРИАТИВНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У ВЗРОСЛОГО

Доронина К.С.<sup>1</sup>, Доронина О.Б.<sup>1</sup>, Рышков Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника лечения боли и неврологических заболеваний «Сибнейромед», г. Новосибирск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск

### **Аннотация**

*Нарушения дыхания во сне являются значительной проблемой для здравоохранения, ввиду многих факторов. Диагностика нарушений дыхания затрудняется тем, что основной симптом – паузы в дыхании не очевиден для пациента. Находясь в глубоком сне, пациент не фиксирует эпизоды нарушения дыхания, и оценка функции дыхания возможна только с помощью внешнего наблюдения, эмпирического или с помощью методов функциональной диагностики. Поэтому часть пациентов, особенно проживающих в одиночестве, может не получить своевременную помощь, что приводит к ухудшению состояния. Кроме того, дневные симптомы нарушений дыхания крайне многообразны, и способны вводить в заблуждение врачей разных специальностей. Целью настоящей статьи является описание клинического и диагностического алгоритма выявления нарушений дыхания во сне у пациентов, и их дальнейшей маршрутизации.*

**Ключевые слова:** центральное апноэ сна, обструктивное апноэ сна, полисомнография, кардиоваскулярный мониторинг.

**Контакты:** Доронина К.С., [doroninaya@gmail.com](mailto:doroninaya@gmail.com)

## CLINICAL CASE OF VARIABILITY OF CENTRAL AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN ADULT

Doronina K.S.<sup>1</sup>, Doronina O.B.<sup>1</sup>, Ryshkov D.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic for the treatment of pain and neurological diseases "Sibneiromed", Novosibirsk

<sup>2</sup> FGBOU Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk

### **Abstract**

*Sleep breathing disorders are a significant health problem due to many factors. The diagnosis of respiratory disorders is complicated by the fact that the main symptom – pauses in breathing is not obvious to the patient. While in deep sleep, the patient does not record episodes of respiratory impairment, and assessment of respiratory function is possible only through external observation, empirical or using functional diagnostic methods. Therefore, some patients, especially those living alone, may not receive help which leads to deterioration of the condition. In addition, daytime symptoms of respiratory disorders are extremely diverse, and can mislead doctors of different specialties. The purpose of this article is to describe a clinical and diagnostic algorithm for detecting sleep breathing disorders in patients, and their further routing.*

**Keywords:** central sleep apnea, obstructive sleep apnea, polysomnography, cardiovascular monitoring.

**Contact:** Doronina K.S., [doroninaya@gmail.com](mailto:doroninaya@gmail.com)

Центральное апноэ сна (ЦАС) – это расстройство сна, характеризующееся временным уменьшением или полным прекращением работы генератора дыхательного ритма, который расположен в понтомедуллярной области головного мозга. В целом, ЦАС проявляется повторяющимися эпизодами апноэ или гипопноэ и, как следствие, нарушением газообмена, сердечно-сосудистыми заболеваниями, дневной сонливостью. [1–7]

Выделяют первичное центрально апноэ, при котором эпизоды нарушения дыхания, никак не связанные с основным заболеванием, длятся от 10 секунд и более, и вторичное, связанное, например, с периодическим высотным дыханием, идиопатическое, наркотическое, синдром ожирения-гиповентиляции [2, 6]. Факторами риска являются возраст старше 65 лет, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, использование опиоидов, инфекции головного мозга.

Нормальная вентиляция строго регулируется двумя показателями:  $PaO_2$  и  $PaCO_2$ . Это достигается петлями обратной связи («петля усиления», являющаяся мерой вентиляционной нестабильности), в которых участвуют периферические и центральные хеморецепторы, внутрилегочные рецепторы блуждающего нерва, центры управления дыханием в стволе мозга и дыхательные мышцы. Во время бодрствования сигналы из корковых областей мозга влияют на дыхание через механизм, называемый поведенческим контролем. Во время сна поведенческий контроль теряется, а химический контроль становится основным механизмом, регулирующим вентиляцию, в свою очередь,  $PaCO_2$  становится основным стимулом для вентиляции [4, 8].

Существует два варианта патогенеза центрально апноэ сна: 1) вентиляционная нестабильность при повышении «петлевого усиления» (дыхание по типу Чейна-Стокса, периодическое высотное дыхание); 2) угнетение дыхательных центров или хеморецепторов ствола головного мозга, например, при употреблении опиоидов. Система с высоким коэффициентом усиления петли реагирует на триггер быстро и интенсивно, в то время как система с низким коэффициентом усиления петли реагирует более медленно и слабо. Если усиление петли меньше 1, реакция на апноэ или гипопноэ более постепенная и меньшая, что позволяет вентиляции вернуться к устойчивому режиму. Если усиление петли больше 1, то реакции на апноэ и гипопноэ приводят к колебаниям дыхательных систем, вызывая состояние нестабильности, называемое периодическим дыханием [4, 8].

Выделяют несколько видов периодического дыхания:

1. Дыхание Чейна-Стокса – волнообразные дыхательные движения с апноэ до 5–10 секунд.
2. Дыхание Биота – продолжительные периоды апноэ чередуются с дыхательными движениями нормальной частоты и глубины.

Полисомнография (ПСГ) является стандартным диагностическим методом, включающим измерение сна и дыхания. Последнее включает в себя определение потока, измерение насыщения оксигемоглобином и определение дыхательного усилия. ЦАС определяется значением индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), равным 5 или более [9, 10].

В качестве лечения применяют НВЛ – неинвазивную вентиляцию легких CPAP и BIPAP. Используют также одностороннюю стимуляцию диафрагмального нерва и респираторные стимуляторы (ацетазоламид, ингибитор карбоангидразы, теофиллин) [6].

Обструктивное апноэ сна (ОАС) – состояние, характеризующиеся повторяющимися эпизодами экспираторного коллапса и обструкции верхних дыхательных путей во время сна, которые вызывают его фрагментацию, десатурацию крови кислородом, дневную сонливость, гипоксию и гиперкапнию, а также приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11–13].

Механизм коллапса верхних дыхательных путей не до конца изучен, но связан с несколькими факторами, включая ожирение, черепно-лицевые изменения, изменение функции мышц в верхних дыхательных путях, невропатию глотки, алкоголь и курение. Риск ОАС коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), при котором ОАС прогрессивно увеличивается с увеличением ИМТ, что, скорее всего, связано с сужением верхних дыхательных путей из-за избытка жировой ткани [14, 15].

Известны случаи, когда с течением времени, дыхательные нарушения из чисто обструктивных становятся смешанными, то есть, с наличием центрального компонента.

Наличие, клинические характеристики и тяжесть апноэ обычно определяются с помощью ПСГ. Американская академия медицины сна (AASM) классифицирует тяжесть ОАС в соответствии с ИАГ как легкую (5–15 приступов в час), умеренную (>15–30 приступов в час) или тяжелую (>30 приступов в час) [12].

Для лечения ОАС применяют следующие методы: неинвазивную вентиляцию легких (CPAP, BIPAP); оральные аппараты (устройства для удержания языка и ортодонтические устройства или устройства для продвижения нижней челюсти); увулопалатофарингопластика, трахеостомия, хирургия верхней челюсти, резекция языка, ремоделирование боковых

стенок глотки; стимуляция подъязычного нерва; миофункциональная терапия (МФТ) с ее активной тренировкой мышц ротоглотки [11, 12].

Кроме того, у некоторых больных обнаруживается синдром ожирения-гиповентиляции (Пиквикский синдром), который характеризуется альвеолярной гиповентиляцией во время бодрствования, дневной гиперкапнией, связанной со снижением вентиляционного возбуждения и мощности из-за ожирения (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) при отсутствии альтернативного объяснения гиповентиляции [16]. Данное состояние является многофакторным, но ведущими причинами служат ожирение и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

В настоящее время известно, что гиперкапния во время данного синдрома возникает из-за сбоя компенсаторных вентиляционных механизмов, снижения растяжимости легких, а также вследствие снижения химиочувствительности к повышенному уровню СО<sub>2</sub> и увеличению резистентности к лептину. В качестве первой линии терапии используют ПАП-терапию (СИПАП или различные режимы неинвазивной терапии). Также всем больным рекомендуется диета и изменения образа жизни для снижения веса [16, 17].

Целью лечения СОАС и ЦАС являются нормализация ИАГ, устранение храпа, избыточной дневной сонливости, гипоксемии во сне и восстановление нормальной структуры сна.

Золотым стандартом терапии на данный момент является применение приборов неинвазивной вентиляции, в частности СИПАП (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP) – режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением, либо ВРАР (Biphasic Positive Airway Pressure), что в переводе означает двухфазное положительное давление в дыхательных путях. Прибор непрерывно подает воздух, генерируя два уровня давления.

Подбор режима вентиляции и оптимального давления осуществляется после диагностики нарушений дыхания специалистом клиники сна, и требует периодической коррекции. Для эффективного лечения необходимо, чтобы пациент проводил с аппаратом не менее 6 часов сна каждую ночь.

Вашему вниманию представляется клинический случай пациентки 1981 г.р., обратившейся на прием из-за избыточной дневной сонливости, постоянной усталости, апатии. Впервые указанные жалобы появились в подростковом возрасте, и неуклонно прогрессировали.

Пациентка страдает головной болью, чаще всего с утра или ночью, отмечает чувствительность к яркому свету и громким звукам. Головная боль средней

или высокой интенсивности, по всей голове без тошноты или рвоты. Частоты головных болей 3–4 раза в неделю. По поводу головной боли обследовалась, но профилактической терапии не получала.

Страдает артериальной гипертензией в течение 7 лет, адаптирована к артериальному давлению 145/90 мм рт. ст. На данный момент гипотензивную терапию не принимает. Со слов супруга пациентки есть жалобы на храп. Объективный осмотр: рост 170 см, вес 110 кг, ИМТ 38. Состояние удовлетворительное, питание избыточное. Кожные покровы и слизистые чистые, лимфоузлы не увеличены. При проведении неврологического осмотра патологической очаговой симптоматики не выявлено.

Пациентке предложено пройти шкалу сонливости Эпворта (ШСЭ), результат составил 15 баллов, что является патологической сонливостью. Также пациентка заполнила госпитальную шкалу тревоги и депрессии, с результатом по тревожности 15 баллов и по депрессии 13 баллов.

Пациентке было предложено пройти полисомнографическое обследование для диагностики храпа и апноэ. Процедура видеополисомнографии включала датчики ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ, ЭКГ, датчик пульсоксиметрии, положения тела, датчики грудного и брюшного дыхания, видеонаблюдение в течение всей записи.

Во время проведения полисомнографии отмечено:

На полисомнограмме снижена представленность всех фаз сна, увеличено время бодрствования во сне (20%), увеличено количество активаций (31 за ночь).

Нарушения дыхания: обнаружены множественные апноэ и гипопноэ, ИАГ 64,52 –тяжелая степень апноэ. Время сна с апноэ/гипопноэ 1 час 7 минут. Преобладает гипопноэ, как обструктивного так и центрального генеза в равной степени. Максимальная длительность эпизода апноэ 1 мин 12 сек.

Множественные десатурации: более 200 за ночь. Минимальный уровень десатурации 35%, при норме не ниже 90%. Средний уровень сатурации 81% (ниже нормы)

Обнаружены эпизоды храпа. Ронхопатия тяжелой степени.

Эпизоды движения конечностей во сне: 32,47 в час. Вероятный синдром периодических движений конечностей.

На основании проведенного обследования обнаружено: наличие синдрома апноэ сна тяжелой степени, ронхопатии тяжелой степени, синдрома периодических движений конечностей. Учитывая низкую сатурацию в состоянии бодрствования необходимо исключить синдром ожирения-гиповентиляции.

Учитывая тяжесть состояния пациентки, ей рекомендована лечебно-диагностическая процедура ВРАР в течение ночи для подбора оптимальных параметров. Учитывая носовое и ротовое дыхание предложена носоротовая маска. В течение адаптационной ночи с аппаратом ВРАР пациентка отметила качественный сон и улучшение утреннего самочувствия. По данным прибора ИАГ составил 11,8 в час. Пациентке рекомендовано продолжить терапию на дому с собственным аппаратом.

Пациентка обследована повторно спустя месяц на фоне терапии. Оценка сонливости по ШСЭ составила 8 баллов, по госпитальной шкале тревоги и депрессии составила 9 и 10 баллов соответственно. Анализ отчета аппаратуры показал, что в среднем пациентка проводит с прибором 7,3 часа в сутки, ИАГ не превышает 10 в час. Так же практически прекратились головные боли, которые были связаны с гипоксией и гиперкапнией

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ во сне является мультидисциплинарной проблемой. Пациент, страдающий тяжелой формой СОАС, может предъявлять жалобы неврологического, кардиологического и других профилей, что усложняет диагностику. Скрининг СОАС с помощью вопросов о наличии храпа и пауз в дыхании, а также использование ШСЭ поможет более эффективно выявлению нарушений дыхания во сне.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Полуэктов М.Г., ред. Сомнология и медицина сна : национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Москва : Медфорум; 2016.
2. Eckert D.J., Jordan A.S., Merchia P., et al. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment // *Chest*. 2007. Vol. 131, N 2. P. 595–607. doi: 10.1378/chest.06.2287
3. Rocha A., Pinto A.C.P.N., Pachito D.V., et al. Pharmacological treatment for central sleep apnoea in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023. Vol. 2, N 2. CD012922. doi: 10.1002/14651858.CD012922.pub2
4. Roberts E.G., Raphelson J.R., Orr J.E., et al. The Pathogenesis of Central and Complex Sleep Apnea. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2022. Vol. 22, N 7. P. 405–412. doi: 10.1007/s11910-022-01199-2
5. Cumpston E., Chen P. Sleep Apnea Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232089/> Ссылка активна на 10 марта

2024.

6. Rana A.M., Sankari A. Central Sleep Apnea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201727/> Ссылка активна на 10 марта 2024.
7. Adir Y., Humbert M., Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol. 57. P. 2002258. doi: 10.1183/13993003.02258-2020
8. Javaheri S., Badr M.S. Central sleep apnea: pathophysiologic classification // *Sleep*. 2023. Vol. 46, N 3. P. 113. doi: 10.1093/sleep/zsac113
9. Stricker S., Zweifel C. Central sleep apnea in a 38-year-old man // *CMAJ*. 2022. Vol. 194, N 16. P. E585. doi: 10.1503/cmaj.212078
10. Ginter G., Badr M.S. Central sleep apnea. *Handb. Clin. Neurol.* // 2022. Vol. 189. P. 93-103. doi: 10.1016/B978-0-323-91532-8.00011-2
11. Iannella G., Magliulo G., Greco A., et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2022. Vol. 19, N 4. P. 2459. doi: 10.3390/ijerph19042459
12. Chang H.P., Chen Y.F., Du J.K. Obstructive sleep apnea treatment in adults // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2020. Vol. 36, N 1. P. 7–12. doi: 10.1002/kjm2.12130
13. Rundo J.V. Obstructive sleep apnea basics // *Cleve. Clin. J. Med.* 2019. Vol. 86, N 9, Suppl 1. P. 2–9. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.02
14. Lv R., Liu X., Zhang Y., et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. Vol. 8, N 1. P. 218. doi: 10.1038/s41392-023-01496-3
15. Surani S., Taweeseedt P. Obstructive Sleep Apnea: New Perspective // *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 59, N 1. P. 75. doi: 10.3390/medicina59010075
16. Ghimire P., Sankari A., Kaul P. Pickwickian Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194373/> Ссылка активна на 12 марта 2024.
17. Antoine M.H., Sankari A., Bollu P.C. Obesity-Hypoventilation Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493925/> Ссылка активна на 12 марта 2024.

### REFERENCES

1. Poluektov MG, ed. *Comnlogiya i meditsina sna : natsional'noye rukovodstvo pamyati A.M. Veyna i YA.I. Levina. Moscow : Medforum; 2016. (In Russ).*

2. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007; 131(2): 595–607. doi: 10.1378/chest.06.2287
3. Rocha A, Pinto ACPN, Pachito DV, et al. Pharmacological treatment for central sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 2(2): CD012922. doi: 10.1002/14651858.CD012922.pub2
4. Roberts EG, Raphaelson JR, Orr JE, et al. The Pathogenesis of Central and Complex Sleep Apnea. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022; 22(7): 405–412. doi: 10.1007/s11910-022-01199-2
5. Cumpston E, Chen P. Sleep Apnea Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232089/> Accessed: 9 Mar 2024.
6. Rana AM, Sankari A. Central Sleep Apnea. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201727/> Accessed: 9 Mar 2024.
7. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021; 57: 2002258. doi: 10.1183/13993003.02258-2020
8. Javaheri S, Badr MS. Central sleep apnea: pathophysiologic classification. *Sleep*. 2023; 46(3): 113. doi: 10.1093/sleep/zsac113
9. Stricker S, Zweifel C. Central sleep apnea in a 38-year-old man. *CMAJ*. 2022; 194(16): E585. doi: 10.1503/cmaj.212078
10. Ginter G, Badr MS. Central sleep apnea. *Handb Clin Neurol*. 2022; 189: 93–103. doi: 10.1016/B978-0-323-91532-8.00011-2
11. Iannella G, Magliulo G, Greco A, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(4): 2459. doi: 10.3390/ijerph19042459
12. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020; 36(1): 7–12. doi: 10.1002/kjm2.12130
13. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019; 86(9 Suppl 1): 2–9. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.02
14. Lv R, Liu X, Zhang Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8(1): 218. doi: 10.1038/s41392-023-01496-3
15. Surani S, Taweeseed P. Obstructive Sleep Apnea: New Perspective. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 59(1): 75. doi: 10.3390/medicina59010075
16. Ghimire P, Sankari A, Kaul P. Pickwickian Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194373/> Accessed: 12 Mar 2024.
17. Antoine MH, Sankari A, Bollu PC. Obesity-Hypoventilation Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493925/> Accessed: 12 Mar 2024.

УДК 616.831.8-009.17-053.1

## ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО МИАСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ТИП 16

Прокаева А.И.<sup>1,2</sup>, Коробко Д.С.<sup>1,2</sup>, Малкова Н.А.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52<sup>2</sup> ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

### Аннотация

Врожденный миастенический синдром, тип 16 – нервно-мышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *SCN4A*, характеризующееся флюктуирующей мышечной слабостью. В статье приводится описание клинического случая выявления мутации в гене *SCN4A* у взрослой пациентки с мышечной слабостью, периодически усиливающейся до невозможности встать с постели, глазодвигательными и бульбарными нарушениями. Прием антихолинэстеразных препаратов у данной пациентки не показал положительного эффекта, в то время как ацетазоламид позволил уменьшить выраженность мышечной слабости. Представленный клинический случай пациента с редким генетическим миастеническим синдромом демонстрирует важность ДНК-диагностики с выполнением полноэкзомного секвенирования с целью поиска молекулярного дефекта и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с тяжелой нервно-мышечной патологией.

**Ключевые слова:** врожденный миастенический синдром, *SCN4A*, натриевый канал, полноэкзомное секвенирование.

**Контакты:** Прокаева Анна Ивановна, [anna.teplyakova.95@mail.ru](mailto:anna.teplyakova.95@mail.ru)

## CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROME, 16: DIFFICULT CASE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Prokaeva A.I.<sup>1,2</sup>, Korobko D.S.<sup>1,2</sup>, Malkova N.A.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091<sup>2</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko street, Novosibirsk, 630087

### Abstract

*Congenital myasthenic syndrome, 16 is a neuromuscular disease with an autosomal recessive mode of inheritance, caused by homozygous or compound heterozygous mutations in the *SCN4A*, characterized by fluctuating muscle weakness. The article describes a clinical case of identifying a mutation in the *SCN4A* in an adult patient with muscle weakness, periodically increasing to the point of inability to get out of bed, oculomotor and bulbar disorders. Taking cholinesterase inhibitors in this patient did not show a positive effect, while acetazolamide reduced the severity of muscle weakness. The presented clinical case of a patient with a rare genetic myasthenic syndrome demonstrates the importance of DNA diagnostics with whole-exome sequencing to search for a molecular defect and determine further tactics for managing patients with severe neuromuscular pathology.*

**Keywords:** congenital myasthenic syndrome, *SCN4A*, sodium channel, whole exome sequencing.

**Contact:** Prokaeva Anna Ivanovna, [anna.teplyakova.95@mail.ru](mailto:anna.teplyakova.95@mail.ru)

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденные миастенические синдромы (ВМС) – это группа заболеваний, характеризующихся вариабельной мышечной слабостью, вызываемой нарушением передачи электрического импульса в нейромышечном соединении [1]. ВМС могут развиваться вследствие мутации генов, приводящих к молекулярным дефектам белков на пресинаптическом, синаптическом или постсинаптическом уровне, т.о. нарушение нервно-мышечной передачи является антелело-независимым [2]. На сегодняшний день по данным литературы, выявлено 35 генов (AGRN, ALG14, ALG2, CHAT, CHD8, CHRNA1, CHRNБ1, CHRND, CHRNE, CHRNG, COL13A1, COLQ, DOK7, PAGT1, GFPT1, GMPPB, LAMA5, LAMB2, LRP4, MUSK, MYO9A, PLEC, PREPL, PURA, RAPSN, RPH3A, SCN4A, SLC18A3, SLC25A1, SLC5A7, SNAP25, SYT2, TOR1AIP1, UNC13A, VAMP1), мутации в которых могут приводить к развитию ВМС. Описанные гены можно условно разделить на 14 групп в зависимости от патогенетического механизма, однако, каждая из этих групп имеет уникальные особенности клинической картины и терапевтических подходов [3].

Заболеваемость врожденными ВМС оценивается в 1,8–22,2 на миллион человек, однако, учитывая сложность постановки диагноза, вероятно, распространенность превышает данные значения [4–8].

Диагностика ВМС основывается на тщательном сборе анамнеза, оценке клинической картины, электрофизиологическом исследовании, исследовании функции внешнего дыхания, гистологическом исследовании биопсии мышц, а также непосредственно генетическом исследовании [9].

Трудности диагностики ВМС представлены в следующем клиническом наблюдении пациентки с ВМС тип 16, подтвержденным выявленной мутацией в гене SCN4A.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка В., 35 лет, обратилась на прием в Центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «ГНОКБ» с жалобами на мышечную слабость, периодически усиливающуюся до невозможности встать с постели, слабость в ногах при ходьбе, иногда – опущение век, «носовой» оттенок голоса. Известно, что в детском возрасте моторное развитие пациентки соответствовало возрасту, однако, всегда быстро утомлялась, имела ограничения по физическим нагрузкам. С возраста 7 лет наблюдалась у невролога с диагнозом

Миастенический синдром. Мышечная слабость сохранялась, наблюдались внезапное эпизодическое ее усиление по типу обездвиживания, с последующим самостоятельным восстановлением силы. Известно, что близкие родственники пациентки относительно здоровы – наследственной моногенной, неврологической патологии не выявлено. У пациентки 7 беременностей: 4 родов (родоразрешение путем кесарева сечения), дети здоровы, 3 невынашивания беременности. В 2010 году впервые выполнена ЭНМГ, выявлен декремент стимула до 30%. Антитела к рецепторам ацетилхолина не выявлены. Показатели общего, биохимического анализа крови без значимых отклонений; калий, натрий сыворотки крови в пределах нормальных значений. Выполнена прозерина проба, результат отрицательный. Назначен прием пиридостигмина бромидом с увеличением дозы до 180 мг/сут, однако на прием препарата положительного эффекта не отмечала. Учитывая дебют заболевания в детском возрасте, характерный паттерн мышечной слабости, отсутствие антител к рецепторам ацетилхолина в сыворотке крови, предположено течение ВМС. Пациентке рекомендовано выполнение полноэкзомного секвенирования для поиска генетического дефекта с последующей консультацией генетика. В 2023 году пациентка выполнила исследование, в гене SCN4A обнаружены мутации chr17:62042031 rs943370469 и chr17:62045682 rs80338951 в гетерозиготном состоянии. Мутации в данном гене в гомо- и компаундгетерозиготном состоянии определяются при Врожденном миастеническом синдроме, тип 16 (Myasthenic syndrome, congenital, 16; MIM#614198). Частота первого выявленного варианта нуклеотидной последовательности в выборке gnomAD составляет 0,0002%, второй вариант не зарегистрирован в контрольных выборках. Выявленные мутации в гетерозиготном состоянии были валидированы методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Установлен диагноз: Миастенический синдром, тип 16 (OMIM 614198), аутосомно-рецессивный тип наследования. Периферический тетрапарез до 4 б в руках, ногах (преимущественно проксимально), глазодвигательные расстройства, элементы бульбарного синдрома. Пациентке рекомендован прием таб. Ацетацетазоламида 250 мг 3 р/сут 5 дней подряд с последующим двухдневным перерывом. На фоне приема пациентка отметила уменьшение мышечной утомляемости, приступы обездвиживания не рецидивировали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденный миастенический синдром, тип 16 (Myasthenic syndrome, congenital, 16; MIM#614198)

– нервно-мышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене SCN4A. ВМС, вызываемый мутацией в гене SCN4A, впервые был описан в 2003 году Tsujino и соавт. [10]. В настоящее время в мире описано 6 пациентов с ВМС, тип 16 [1, 10–14].

SCN4A кодирует натриевый канал, расположенный на постсинаптической мембране, основной функцией которого является генерация мембранных потенциалов действия. Нарушение функции данного белка проявляются в младенчестве общей гипотонией, дисфагией, задержкой моторного развития, а в более позднем возрасте – эпизодической, флюктуирующей мышечной слабостью (напоминающей эпизоды слабости при периодическом параличе), также может наблюдаться двусторонний птоз и офтальмопарез. Эпизоды периодической слабости не могут провоцироваться физической нагрузкой, или напротив – отдыхом, нагрузкой калием или принятием пищи [12]. У взрослых пациентов ВМС, обусловленным мутацией в гене SCN4A, может проявляться только общей утомляемостью [1]. Tsujino и соавт. описал клинический случай пациентки 20 лет, у которой с рождения наблюдались внезапные эпизоды паралича бульбарной и дыхательной мускулатуры, длительностью 3–30 мин., повторяющимися один-три раза в месяц; кроме того, у пациентки была отмечена задержка моторного развития, быстрая утомляемость, птоз, офтальмопарез, слабость лица, туловища или конечностей [10]. У некоторых пациентов наблюдаются дисморфизмы, такие как готическое небо, деформация коленных и голеностопных суставов, усиление поясничного лордоза. У некоторых пациентов наблюдалась задержка умственного развития, а также атрофия головного мозга на МРТ [10].

В приведенном нами клиническом случае особенности проявления мышечной слабости согласуются с литературными данными: у пациентки наблюдалась общая слабость, глазодвигательные нарушения, слабость бульбарной мускулатуры в сочетании с периодическими усилением выраженности симптомов, однако, элементов дисморфизма, нарушения когнитивной функции у данной пациентки не выявлено.

Результат ЭНМГ у пациентов с мутацией SCN4A может быть нормальным, однако, особенностью электрофизиологического обследования является возможное появление декремента амплитуды при высокой частоте стимулов [12].

С учетом вариабельной мышечной слабости, отсутствия специфических лабораторных и инструментальных методов исследования (за исключением ДНК-тестирования), диагностика ВМС является сложной задачей. В данном клиническом наблюдении,

несмотря на проявление первых симптомов заболевания в детском возрасте, пациентка была направлена на генетическое исследование в возрасте 40 лет. Точный диагноз был установлен в возрасте 43 лет.

Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при ВМС, тип 16, показывало незначительную эффективность [12]. Прием ацетазоламида имел положительный эффект у двух пациентов [10, 11], однако, в остальных случаях был неэффективен [12]. В данном клиническом случае прием пиридостигмина бромидом не приводил к существенному уменьшению мышечной слабости. На фоне приема ацетазоламида пациентка отмечала уменьшение колебания выраженности симптомов, эпизоды обездвижения не рецидивировали, хотя общая слабость и утомляемость сохраняются.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай пациентки с редким генетическим миастеническим синдромом демонстрирует важность ДНК-диагностики с выполнением полноэкзомного секвенирования с целью поиска молекулярного дефекта и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с тяжелой нервно-мышечной патологией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arnold W.D., Feldman D.H., Ramirez S., et al. Defective fast inactivation recovery of Nav 1.4 in congenital myasthenic syndrome // *Ann Neurol*. 2015. Vol. 77, N 5. P. 840–850. doi: 10.1002/ana.24389
2. Abicht A., Müller J.S., Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes Overview. 2003 May 9 [Updated 2021 Dec 23]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>
3. Ohno K., Ohkawara B., Shen X.M., et al. Clinical and Pathologic Features of Congenital Myasthenic Syndromes Caused by 35 Genes-A Comprehensive Review // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. Vol. 24, N 4. P. 3730. doi: 10.3390/ijms24043730
4. Mihaylova V., Scola R.H., Gervini B., et al. Molecular characterisation of congenital myasthenic syndromes in Southern Brazil // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010. Vol. 81, N 9. P. 973–977. doi: 10.1136/jnnp.2009.177816
5. Natera-de Benito D., Töpf A., Vilchez J.J., et al. Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain // *Neuromuscul. Dis*. 2017. Vol. 27, N 12. P. 1087–1098. doi: 10.1016/j.nmd.2017.08.003.

6. Parr J.R., Andrew M.J., Finnis M., et al. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia // *Arch. Dis. Child.* 2014. Vol. 99, N 6. P. 539–542. doi: 10.1136/archdischild-2013-304788

7. Mansukhani S.A., Bothun E.D., Diehl N.N., et al. Incidence and Ocular Features of Pediatric Myasthenias // *Am. J. Ophthalmol.* 2019. Vol. 200. P. 242–249. doi: 10.1016/j.ajo.2019.01.004

8. Troha G.A., Neubauer D., Golli T., et al. Prevalence and genetic subtypes of congenital myasthenic syndromes in the pediatric population of Slovenia // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2020. Vol. 26. P. 34–38. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.02.002

9. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes // *Orphanet J. Rare Dis.* 2019. Vol. 14, N 1. P. 57. doi: 10.1186/s13023-019-1025-5

10. Tsujino A., Maertens C., Ohno K., et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2003. Vol. 100, N 12. P. 7377–7382. doi: 10.1073/pnas.1230273100

11. Berghold V.M., Koko M., Berutti R., et al. Case report: Novel SCN4A variant associated with a severe congenital myasthenic syndrome/myopathy phenotype // *Front. Pediatr.* 2022. N 10. P. 944784. doi: 10.3389/fped.2022.944784

12. Habbout K., Poulin H., Rivier F., et al. A recessive Nav1.4 mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis // *Neurology.* 2016. Vol. 86, N 2. P. 161–169. doi: 10.1212/WNL.0000000000002264

13. Estephan E.P., Zambon A.A., Thompson R., et al. Congenital myasthenic syndrome: Correlation between clinical features and molecular diagnosis // *Eur. J. Neurol.* 2022. Vol. 29, N 3. P. 833–842. doi: 10.1111/ene.15173

14. Huang K., Duan H.Q., Li Q.X., et al. Clinicopathological-genetic features of congenital myasthenic syndrome from a Chinese neuromuscular centre // *J. Cell Mol. Med.* 2022. Vol. 26, N 14. P. 3828–3836. doi: 10.1111/jcmm.17417

## REFERENCES

1. Arnold WD, Feldman DH, Ramirez S, et al. Defective fast inactivation recovery of Nav 1.4 in congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol.* 2015; 77(5): 840–50. doi: 10.1002/ana.24389

2. Abicht A., Müller J.S., Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes Overview. 2003 May 9 [Updated 2021 Dec 23]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available

from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>

3. Ohno K, Ohkawara B, Shen XM, et al. Clinical and Pathologic Features of Congenital Myasthenic Syndromes Caused by 35 Genes-A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(4): 3730. doi: 10.3390/ijms24043730

4. Mihaylova V, Scola RH, Gervini B, et al. Molecular characterisation of congenital myasthenic syndromes in Southern Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(9): 973–7. doi: 10.1136/jnnp.2009.177816

5. Natera-de Benito D, Töpf A, Vilchez JJ, et al. Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27(12): 1087–1098. doi: 10.1016/j.nmd.2017.08.003

6. Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, et al. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child.* 2014; 99(6): 539–542. doi: 10.1136/archdischild-2013-304788

7. Mansukhani SA, Bothun ED, Diehl NN, et al. Incidence and Ocular Features of Pediatric Myasthenias. *Am J Ophthalmol.* 2019; 200: 242–249. doi: 10.1016/j.ajo.2019.01.004

8. Troha GA, Neubauer D, Golli T, et al. Prevalence and genetic subtypes of congenital myasthenic syndromes in the pediatric population of Slovenia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020; 26: 34–38. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.02.002

9. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1): 57. doi: 10.1186/s13023-019-1025-5

10. Tsujino A, Maertens C, Ohno K, et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(12): 7377–7382. doi: 10.1073/pnas.1230273100

11. Berghold VM, Koko M, Berutti R, et al. Case report: Novel SCN4A variant associated with a severe congenital myasthenic syndrome/myopathy phenotype. *Front Pediatr.* 2022; 10: 944784. doi: 10.3389/fped.2022.944784

12. Habbout K, Poulin H, Rivier F, et al. A recessive Nav1.4 mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis. *Neurology.* 2016; 86(2): 161–169. doi: 10.1212/WNL.0000000000002264

13. Estephan EP, Zambon AA, Thompson R, et al. Congenital myasthenic syndrome: Correlation between clinical features and molecular diagnosis. *Eur J Neurol.* 2022; 29(3): 833–842. doi: 10.1111/ene.15173

14. Huang K, Duan HQ, Li QX, et al. Clinicopathological-genetic features of congenital myasthenic syndrome from a Chinese neuromuscular centre. *J Cell Mol Med.* 2022; 26(14): 3828–3836. doi: 10.1111/jcmm.17417

## СИНДРОМ ЖУБЕРА, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шевченко К.Н.1, Полякова Д.И. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ООО «Клиника Эксперт Новосибирск»

### **Аннотация**

*В статье приводятся литературные данные о синдроме Жубера: определение, классификация, патогенез, лучевая диагностика, МР-семиотика, иллюстрации, дифференциально-диагностический ряд, а также описание клинического случая пациента с данным синдромом.*

**Ключевые слова:** синдром Жубера, мозжечок, мозжечковая атаксия, признак молярного зуба, цилиопатия, задержка развития.

**Контакты:** Шевченко Кристина Николаевна, [novosibirsk@mrtexpert.ru](mailto:novosibirsk@mrtexpert.ru)

## CLINICAL CASE OF JOUBERT SYNDROME

Shevchenko K.N. 1, Polyakova D.I. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> LLC "Clinic MRI Expert Novosibirsk"

### **Astract**

*The article provides literature data on Joubert syndrome: definition, classification, pathogenesis, radiation diagnosis, MR semiotics, illustrations, differential diagnostic series, as well as a description of the clinical case of a patient with this syndrome.*

**Keywords:** Joubert syndrome, cerebellum, cerebellar ataxia, molar tooth sign, ciliopathy, developmental delay.

**Contact:** Shevchenko Kristina Nikolaevna, [novosibirsk@mrtexpert.ru](mailto:novosibirsk@mrtexpert.ru)

Синдром Жубера – это врожденная мозжечковая атаксия с аутосомно-рецессивным или X-сцепленным наследованием, диагностическим признаком которого является уникальный порок развития мозжечка и ствола мозга, распознаваемый при визуализации головного мозга – так называемый признак молярного зуба [1].

Патогенетическая основа этого клинически и генетически гетерогенного заболевания связана с дисфункцией субклеточной органеллы – первичной реснички, что делает синдром Жубера частью группы заболеваний, называемых цилиопатиями [2].

На данный момент идентифицирован 21 причинный ген, каждый из которых кодирует белки первичной реснички или ее аппарата [1]. Первичная ресничка представляет собой неподвижную органеллу,

которая выступает с поверхности почти всех типов клеток. Хотя долгое время считалось, что это рудиментарный остаток без соответствующей функции, эта органелла недавно стала объектом интенсивных исследований, в которых выявлена ее ключевая роль в эмбриональном развитии, наследственных заболеваниях человека и даже онкогенезе.

Во многих тканях взрослого человека первичные реснички работают как датчики внеклеточных сигналов и передают их внутрь клеток, регулируя поддержание ткани, полярность или пролиферацию. Нарушение этих сенсорных функций в специализированных клетках, таких как эпителий почек, желчных протоков или фоторецепторов сетчатки, объясняет многие дефекты органов, наблюдаемые при цилиопатиях [2].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Многие исследователи сообщают о распространенности синдрома Жубера от 1 на 80 000 до 1 на 100 000 живорожденных, с равным количеством мальчиков и девочек среди больных.

Большинство случаев синдрома Жубера являются аутосомно-рецессивными, в этих случаях оба родителя являются носителями. Редко синдром Жубера наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. В этих случаях чаще болеют мальчики, потому что у них должна быть есть только одна X-хромосома, содержащая мутацию, в то время как у девочек мутировавшие гены должны быть в обеих X-хромосомах. Отмечается высокая частота носительства генов у евреев-ашкенази и гуттеритов [2].

## ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Для определения синдрома Жубера применяют следующие диагностические методики: неврологический осмотр больных, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, дополнительные исследования зрения, слуха и работы внутренних органов.

Молекулярно-генетическая диагностика в большинстве современных лабораторий возможна в отношении четырех наиболее распространенных типов заболевания – обусловленных мутациями генов ANI1, SER290, CC2D2A и TMEM67 [3].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Основными клиническими симптомами заболевания являются гипотония, атаксия, умственные нарушения. Также встречаются другие признаки: переменное вовлечение сетчатки глаз (врожденная дистрофия сетчатки, пигментная ретинопатия, хориоретинальная колобома, желтопятнистая абитрофия сетчатки), почек, печени. У новорожденных может отмечаться нистагм, переменное апноэ, гиперпноэ, судорожные приступы. Характерными лицевыми признаками также могут быть большая голова, выпуклый лоб, высокие округлые брови, эпикантус, поднятый нос с выраженными ноздрями, протрузия и ритмичные движения языка.

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Лучший инструмент для визуализации синдрома Жубера – МРТ. Диагноз характеризуется отсутствием или недоразвитостью червя мозжечка и

деформированным стволом головного мозга (признак коренного зуба), оба из которых отчетливо видны на МРТ головного мозга. Также выявляются возможные сопутствующие дефекты центральной нервной системы, которые могут включать вентрикуломегалию, затылочное менингоэнцефалоцеле, полимикрогирию, перивентрикулярную узловую гетеротопию, гипоталамическую гамартому, отсутствие гипофиза, дефекты мозолистого тела, пороки развития гиппокампа и морфологические аномалии ствола мозга.

На компьютерной томографии (КТ) при синдроме Жубера выявляются расщепление червя мозжечка и схожая с крылом летучей мыши конфигурация IV желудочка.

Возможна пренатальная диагностика с использованием ультразвукового исследования, при котором могут быть выявлены малые размеры червя мозжечка, крупные размеры большой цистерны. Могут определяться дополнительные пальцы, пороки сердца, почек и т.п.

Дифференциальный диагноз проводится с пороком развития Дэнди-Уокера, ромбовидным цефалосинапсисом, mega cisterna magna, синдромом Сеньора-Лекена. Синдром Дэнди-Уокера также может возникать одновременно с аномалией Жубера в некоторых случаях.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 14 лет обратилась на прием к офтальмологу с мамой с жалобами на снижение зрения, «круги» перед глазами. Анамнез: ребенок от первой беременности, беременность и роды протекали без осложнений. С раннего возраста мама стала отмечать у ребенка так называемую «неправильную» речь, в целом она может сформулировать и рассказать что-либо, но при этом окружающие с трудом могут её понять. В течение последнего года добавились жалобы на снижение зрения. В семейном анамнезе подобных случаев не было зафиксировано. Пациентка отправлена офтальмологом на повторное МРТ исследование головного мозга с прицелом на орбиты.

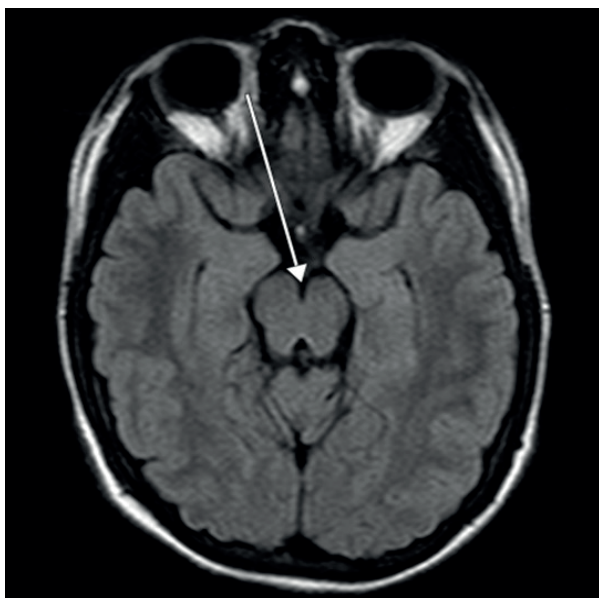
МРТ головного мозга показало гипоплазию краниальных отделов червя мозжечка, при этом отмечается расширение IV желудочка, также отмечается углубленная межножковая ямка, сагиттальное T1-взвешенное изображение показывает утолщенные, удлиненные и горизонтально ориентированные верхние ножки мозжечка (Рис. 1).

**Рис. 1.**  
МРТ головного мозга пациентки, сагитальное  
T1-взвешенное изображение.



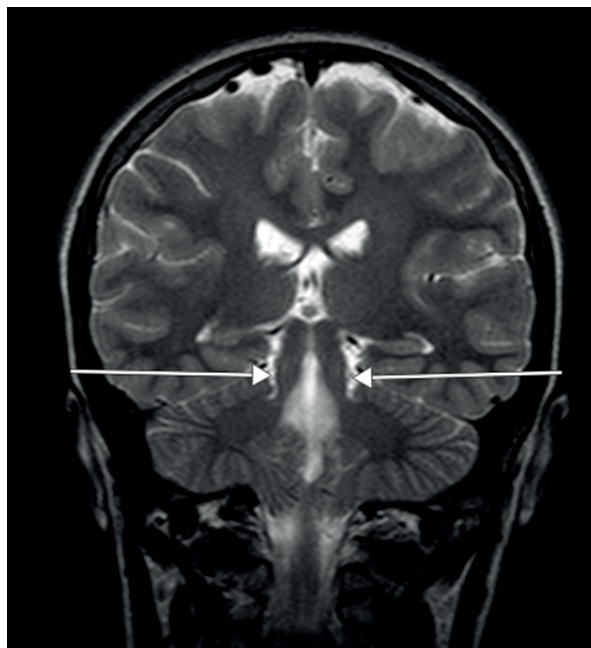
На аксиальном Flair-взвешенном изображении в области понтомезенцефалического соединения является так называемый признак «коренного зуба», с углубленной межножковой ямкой и удлинненными, утолщенными верхними ножками мозжечка (Рис. 2).

**Рис. 2.**  
МРТ головного мозга пациентки, аксиальное  
Flair-взвешенное изображение.



Корональное T2-взвешенное изображение также демонстрирует утолщенные и удлинненные верхние ножки мозжечка (Рис. 3).

**Рис. 3.**  
МРТ головного мозга пациентки,  
корональное T2-взвешенное изображение.



При сравнении двух исследований от марта 2022 года и октября 2023 года какой-либо динамики не выявлено. При исследовании орбит патологических изменений не выявлено.

После прохождения МРТ исследования пациентке рекомендована консультация генетика. Пациентам с синдромом Жубера необходимо проходить регулярные последующие обследования, чтобы обеспечить правильную оценку и лечение полиорганных осложнений, к которым могут относиться пороки сетчатки (по степени тяжести варьируют от врожденного амавроза Лебера до медленно прогрессирующих ретинопатий с частично сохраненным зрением), пороки почек (нефронофтиз или кистозно-диспластическая почка) и врожденный фиброз печени. Более редкие проявления включают колобомы хориоретинального нерва или зрительного нерва, врожденные пороки развития сердца.

Генетические основы синдрома Жубера чрезвычайно сложны и понятны лишь частично, несмотря на огромное ускорение открытия генов, ставшее возможным благодаря методам секвенирования нового поколения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этот клинический случай показывает важность МРТ в постановке диагноза синдрома Жубера, поскольку клинический дифференциальный диагноз может включать другие синдромы с пороками развития мозжечка и ствола мозга, которые также могут проявляться гипотонией, аномальными движениями глаз и задержкой развития, а также другие цилиопатии с поражением органов, сходные с синдромом Жубера, такие как синдром Сениора-Локена и синдром Барде-Бидля, церебро-окуло-ренальные нарушения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Chapman T., Mahalingam S., Ishak G.E., et al. Diagnostic imaging of posterior fossa anomalies in the fetus and neonate: part 2, posterior fossa disorders // Clin Imaging. 2015. Vol. 39, N 2. P. 167–175.
2. Poretti A., Boltshauser E., Valenteet E.M. et

al. The molar tooth sign is pathognomonic for Joubert syndrome! // *Pediatr Neurol.* 2014. Vol. 50, N 6. P. e15-16.

3. Joubert syndrome. Last revised by Ammar Ashraf on 14 Mar 2023 [Internet]. Доступно по: <https://radiopaedia.org/articles/joubert-syndrome-1?iframe=true>. Ссылка активна на 12 марта 2024.

### REFERENCES

1. Chapman T, Mahalingam S, Ishak GE, et al. Diagnostic imaging of posterior fossa anomalies in the fetus and neonate: part 2, posterior fossa disorders. *Clin Imaging.* 2015; 39(2): 167–175.
2. Poretti A, Boltshauser E, Valenteet EM, et al. The molar tooth sign is pathognomonic for Joubert syndrome! *Pediatr Neurol.* 2014; 50(6): e15-16.
3. Joubert syndrome. Last revised by Ammar Ashraf on 14 Mar 2023 [Internet]. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/joubert-syndrome-1?iframe=true>. Accessed: 12 Mar 2024.

## КЛИНИКО-ФИЛОСОФСКИЕ РАЗМЫШЛЕНИЯ И ЛИЧНЫЙ ОПЫТ МНОГОЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИК РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Моренков А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиника лечения боли и неврологических заболеваний «Сибнейромед», 630004, г. Новосибирск, ул. Вокзальная Магистраль, 5

**Контакты:** Моренков Андрей Владимирович, 37@neiromed.ru

Многолетняя история и развитие рефлексотерапии (РТ) в России, в основе которой лежит метод Чжень-Цзю терапии из традиционной китайской медицины, сегодня представляет собой некую интегративную точку зрения на процессы болезни и здоровья, сформировавшуюся на основе направлений Синь Чжень Цзю Пекинской школы, нейрокибернетической концепции РТ на основе теории функциональных систем Анохина П.К., классической Чжень Цзю клана Ван. Кроме того, большое влияние на профессиональные взгляды и действия специалистов РТ, к коим отношусь и я, оказали боевые техники Ушу, Цигун, Русского рукопашного боя А.А. Кадочникова.

В современных реалиях работы рефлексотерапевтом внутренний диалог врача европейской медицины и врача традиционной китайской медицины, между которыми существует огромная разница во времени, пространстве, культуре и принципах рационального мышления, должен уравновесить аналитическое мышление и буквенную письменность, двоичную логику, функцию анализа и синтеза у европейского специалиста и конкретно-символическое мышление и иероглифическая письменность, троичная логика и только синтез (без анализа) у китайского специалиста.

Профессия врача и углубление знаний о здоровье и не здоровье посредством изучения рефлексотерапии предполагает интерес и тесную связь с боевыми искусствами с возможностью как восстановить, так и разрушить структуру и функции организма. Эти профессии (врача и воина) связаны напрямую с «рукоприкладствами». «Конструктивные рукоприкладства» – рефлексотерапия (РТ) и массаж, «деструктивные рукоприкладства» – дзюдо, фехтование, карате, ушу и русский рукопашный бой (РБ), стиль Алексея Алексеевича Кадочникова. Если сказать вкратце, в системе Кадочникова нет конкретных формальных приемов, главная цель – научиться действовать сообразно той уникальной боевой ситуации, возникшей в пространстве и времени, в котором ты оказался, чтобы сконструировать именно ту последовательность и импульсную

комбинацию движений, которая приведет к уничтожению противника с минимальными затратами усилий и отсутствием собственных повреждений или ранений. В основном при содействии А.А. Кадочникова, изучались боевые и тактические медицинские аспекты применения биологических активных точек (БАТ).

В связи с этими аспектами обучения и овладения рефлексотерапией (РТ) и рукопашным боем (РБ), появились некоторые технологические особенности работы в рефлексотерапии, которые обусловлены междисциплинарным профессиональным взглядом как со стороны медицины, так и боевых искусств.

Давайте рассмотрим более общие моменты повышения потенциальной эффективности РТ. В целом, клиническая эффективность в любой ситуации, у любого врача, зависит от триединства Врач-Технология-Пациент, а также от ряда внешних условий – места проведения процедуры и условий проведения лечебного сеанса.

Что касается места проведения и условий, то это должен быть отдельный кабинет с оптимальной температурой и хорошей освещенностью, с возможностью динамического проветривания или вентиляции, в котором рефлексотерапевт осуществляет прием или проводит сеанс. Я считаю правильным индивидуальную работу с одним пациентом за один сеанс («последовательное соединение»). Хотя чаще всего рефлексотерапевты, хоть китайские, хоть российские, работают в «параллельном соединении» с пациентами, вводя иглы последовательно, но нескольким пациентам в одной палате или разных отсеках в одном кабинете, то есть, во время сеанса, управляют несколькими пациентами, а иногда и несколькими десятками пациентов. Правильно ли это? Способствует ли такая «параллельная» модель работы получению оптимального эффекта от иглотерапии?

Главное место занимает биомеханический и психоэмоциональный комфорт пациента. Биомеханический комфорт зависит от оптимального положения в пространстве и от ощущений пациента во время процедуры.

Психоэмоциональный и биомеханический комфорт зависят и от ожидания тех или иных ощущений при иглоукалывании, точечном или общем массаже. Эти ощущения могут быть дискомфортными и, даже, чрезвычайно болезненными. С одной стороны они зависят от индивидуальной болевой чувствительности, с другой – ощущения пациента зависят от техники работы врача с акупунктурной иглой либо манипуляциями при массаже.

**Рис. 1.**  
Боль по Гауссу



У китайцев существует два принципиально разных способа введения иглы. Первый – с места, где мы прикоснулись иглой к коже, медленными вращательными движениями, либо как у японцев – одномоментным «вбиванием» иглы через направитель, с последующими вращательными движениями для заглубления. Второй способ – постановка иглы с расстояния нескольких сантиметров от кожи, быстрым вбиванием с последующим вращением для заглубления. Эти две техники, обеспечивают ощущения с дифференцированных болевых рецепторов кожи у пациента в среднем на 50% от максимально возможных, с математическим распределением по Гауссу. Другими словами, пациент почти всегда будет ощущать от 34% до 67% (это в 68,2% случаев) возможной боли. Вероятность получить более слабые – от 0% до 33% и более сильные – от 68 до 100% ощущения составят по 15,9% при каждом введении иглы. 0% и 100% болевых ощущений будут достаточно редкими. Но это не все вероятные сенситивные ощущения у пациента. По определенным канонам, рефлексотерапевт должен добиваться так называемых «предусмотренных ощущений» или эффекта «Дэци – прихода энергии на иглу», часто воспринимаемых пациентом, как простреливающие разряды боли по ходу нерва или канала, либо интенсивную ломоту, распирающее жжение в месте введения иглы или надавливания при массаже. И большинство рефлексотерапевтов или массажистов доставляют дискомфортные или болезненные ощущения пациенту «во благо» здоровья.

При определенных условиях, чаще всего в военно-полевой ситуации, для весьма здоровых молодых людей интенсивная болевая стимуляция не очень страшна (конечно, если нет болевого шока), плюс на короткое время боль может создать конкурентный доминантный очаг, что несколько оправдывает применение такой техники. Но если мы имеем дело, с маленькими детьми, беременными, пожилыми, с пациентами с очень высокой болевой чувствительностью и низким порогом боли или же с тяжелыми пациентами, имеющими очень узкий терапевтический коридор для вмешательства, боль может усугубить клиническую картину заболевания и утяжелить его течение. Как быть с болью в этих случаях? Является ли боль необходимым терапевтическим компонентом в лечении? Ведь в классических китайских канонах говорится и о том, что введение игл должно быть безболезненным. Можно ли добиться болевых ощущений у пациентов при введении игл, близких к нулю и, одновременно, не потерять в эффективности воздействия?

То же самое при массаже точечном или общем. Насколько нужны интенсивные болевые ощущения для пациентов? Ведь часто именно эти болевые ощущения при воздействии принимаются как специалистами, так и пациентами за критерии эффективности проводимых манипуляций. А так ли это на самом деле? В моей коллекции побочных эффектов от массажа, полученных другими специалистами, не только гипертонические кризы, надрывы или разрывы мышц, сухожилий, фасций и сосудов, но и приступы стенокардии и пара инфарктов, сгенерированных интенсивными болевыми воздействиями при массаже, под лозунгами «терпи-терпи».

Снова соглашусь, что не всегда у нас есть возможность избежать болевых воздействий, а кому-то они даже могут помочь, но может, все-таки не сила воздействия, а правильная техника работы и дозировка будут более значимы для конечного результата?

В связи с этим я выступаю за эстетику иглотерапии и массажа, практикуя и обучая таким приемам воздействия, при которых пациент, по возможности, не просто не страдает от этих манипуляций, а получает, как минимум, при массаже, ощущения комфорта и удовольствия. Считаю это одним из значимых принципиальных компонентов в повышении эффективности рефлексотерапии.

Еще одним важным компонентом, обеспечивающим психоэмоциональный комфорт пациента, является его адекватное вербальное сопровождение со стороны рефлексотерапевта, назовем это «неспецифической» (фоновой) психотерапией. Желательно находиться с пациентом в ненавязчивом речевом контакте, вовлекая его в обсуждение тем, связанных

с решением проблем в области его здоровья, объяснением возможной эффективности и вероятных исходов применения тех или иных медицинских или оздоровительных технологий в его ситуации.

Перейдем теперь к обсуждению профессиональных особенностей самого врача-рефлексотерапевта. Какие теоретические знания и практические навыки будут бесполезны для рефлексотерапевта и могут способствовать конечному результату – достижению максимального уровня его профессионального мастерства, по сути соединяя несоединимое – естественнонаучные знания и принципы аналитического мышления современного врача, которым от силы лет 300, и мистико-магические натуро-философские представления и синтетическое мышление врача традиционной китайской медицины, которым больше 3000 лет. Достаточно ли изъять из классической иглотерапии представления о точках и каналах, показаниях к их применению, определенных техниках работы с иглой, выучить или иметь доступ к акупунктурным рецептам при лечении различных заболеваний?

Не секрет, что представления о РТ в врачебной среде, даже среди самих специалистов по РТ, не говоря уже о других врачах, сильно мифологизированы. От мнения, что РТ не работает и это лишь «вооруженная» психотерапия, до представлений о почти панацее. Это происходит вследствие недостаточности знаний в общем информационном поле ТКМ и закрытости многих знаний и технологий внутри фамильных кланов. В связи с этим, на сегодня, видимо, не существует полноценного понимания возможностей традиционной Чжень-Цзю, в ней много белых пятен, часть из которых являются реальными историческими потерями, а другая часть – это крипто-медицинские знания различных кланов, составляющие их конкурентные преимущества. Так что же такое рефлексотерапия?

Это уникальная по своим механизмам действия, не имеющая аналогов среди способов воздействия из европейской модели, и минимуму побочных стратегических эффектов медицинская хирургическая («нанохирургическая») технология на основе биологической обратной связи. Она позволяет в ряде ситуаций получить сравнимые терапевтические эффекты с европейскими фармакологическими методами лечения, выигрывая у них по отсутствию аллергических и токсико-химических последствий. Либо получить терапевтические эффекты в тех случаях, когда эффективность европейских методов отсутствует либо чрезвычайно низка. Исходя из этого понимания РТ, каким же должен быть идеальный врач РТ - внутренне непротиворечивый гибрид (некая химера) между современным врачом, хорошо ориентирующимся в возможностях и особенностях применения разноо-

бразных медицинских технологий и последующих результатах лечения в разных сферах медицины – от терапии до хирургии, от педиатрии до геронтологии, андрологии и гинекологии. Умеющий работать автономно или в команде и, соответственно, понимающий те задачи, которые ставят перед ним коллеги. Что касается второй части химеры – личности традиционного китайского врача то, в принципе, здесь тоже все понятно. Врач в Древнем Китае – это представитель своеобразной аристократии, состоящей из высокообразованных людей, подтвердивших свои знания и навыки на многочисленных и многоступенчатых государственных квалификационных экзаменах. Кроме медицинских знаний и навыков, владеющий боевыми искусствами, ориентированный в современной ему философии и науке управления обществом, культуре, религии, алхимии и астрологии. В древнем Китае, конечно, и простые люди могли научиться писать, пройти обучение и сдать экзамены на должность (такие были – и это реальные гении), но внутри кланов, уже имеющих своих чиновников или специалистов в разных областях, научиться и сдать экзамены было, естественно, проще. Если все это экстраполировать на современность, то для рефлексотерапевта очень важным является знание китайского языка (или хотя бы иметь доступ к качественным переводам классических и современных китайских медицинских первоисточников), желательно наличие учителя по РТ на достаточно длительный период профессионального становления, интерес к китайской (японской, корейской и так далее) культуре, занятия традиционными восточными боевыми искусствами или Цигун. А дальше надо пытаться наладить полноценный контакт между этими двумя врачами в одной отдельно взятой голове, и шансы на это повышаются при регулярной работе с учителями, проведении профессиональных дискуссий между коллегами различных медицинских специальностей, практиках Цигун или Ушу.

Обсудим третий важный компонент – технологию. В основе РТ лежит применение биологических активных точек (БАТ) и канально-меридиональной системы (КМС) с целью коррекции тех или иных проблем (дисбаланса) в организме человека. РТ относится к саногенетическим методам воздействия, использующим внутренние ресурсы организма и позволяющим в процессе их перераспределения, в конечном счете, добиться противовоспалительного эффекта, восстановления и оптимизации регионального или системного кровообращения, восстановления нервной регуляции, а также той или иной степени ее компенсации.

Если мы определяем РТ, как метод лечения с биологической обратной связью (БОС), то нам важны следующие моменты. Какой пациент к нам придет и с

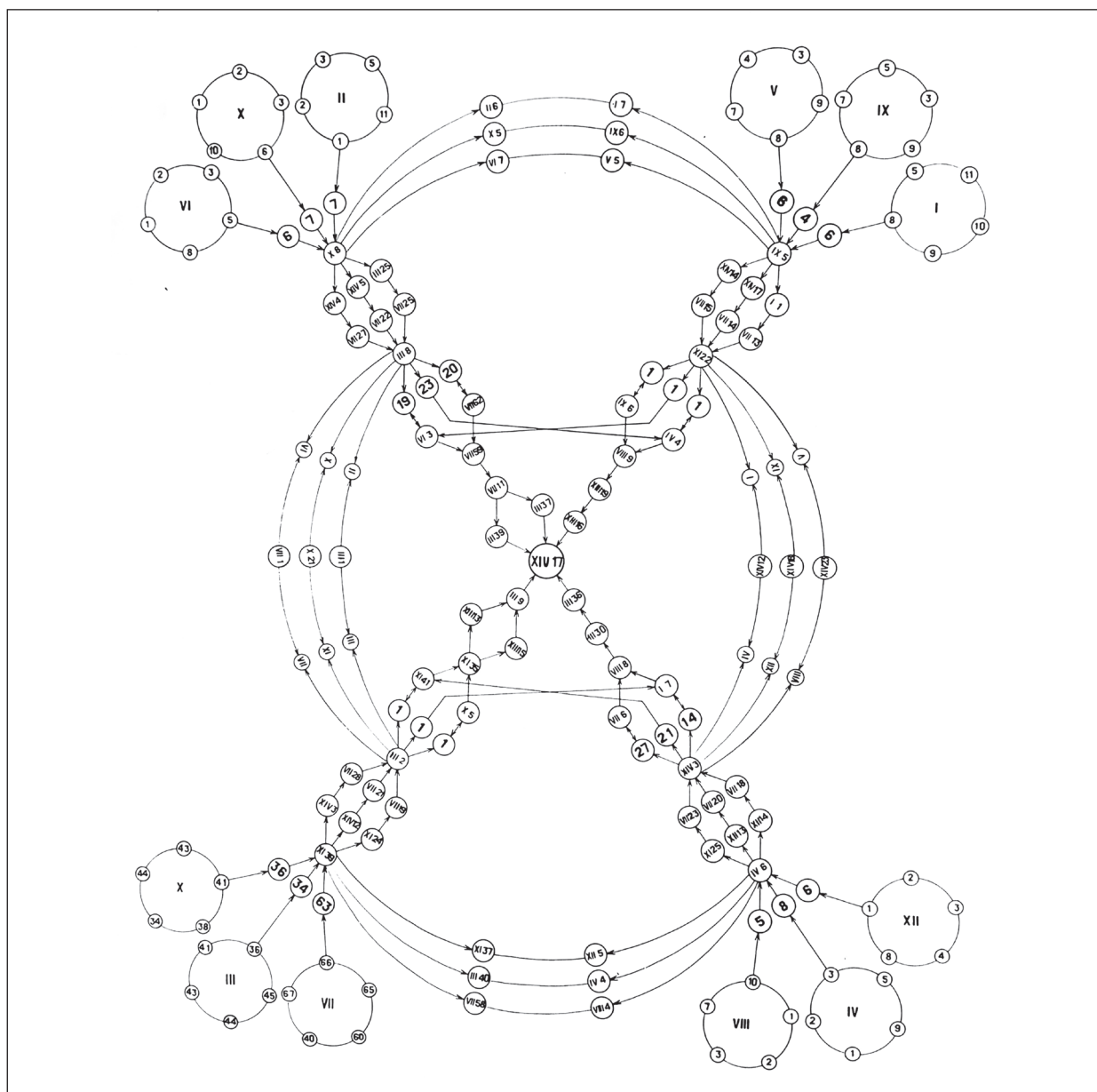
какой проблемой (пол, возраст, диагноз: европейский или китайский), БАТ, которые мы должны использовать, последовательность подключения БАТ, глубина воздействия (глубина введения иглы и/или глубина надавливания при точечном массаже), дозировка воздействия – время работы (время нахождения иглы в точке или зоне точечного массажа), энергозатраты специалиста, степень или % эффективности, вероятность побочных эффектов (кратко, средне, долгосрочных).

В РТ оптимальный терапевтический эффект зависит от постановки правильного диагноза с позиций ТКМ, выбора необходимых точек, исходя из постав-

ленного диагноза (идеальная коррекция – одномоментная коррекция с одной БАТ, неидеальная – бесконечное количество коррекций при использовании бесконечного количества БАТ). А какое количество БАТ оптимально для коррекции?

Эффект лечения зависит и от нужной последовательности подключения выбранных БАТ с позиций их места в иерархии, для чего важно правильно определить уровень энергетических повреждений организма, что позволяет снизить количество БАТ для оптимальной коррекции.

**Рис. 2.**  
Схема БАТ по Ионичевскому



Иерархическая модель БАТ предложена на основании реконструкции древнекитайских космогонических представлений согласно схеме 1 – 4 – 8 – 12. (Центр – Океан – БАТ Океан Ци; 4 стороны Света – 4 Великих Моря – 4 Моря (Ци, Пищи, Крови, Костного мозга); 8 Ветров – 8 Великих озер – 8 Ци Май («чудесных сосудов»); 12 Созвездий – 12 Главных рек – 12 Цзин (главных каналов))

Нумерация каналов – римскими цифрами

Нумерация точек – арабскими цифрами

**Энергетические уровни КМС по Ван Вай-Чену:**

**1-й уровень регуляции в КМС**

Первым уровнем регуляции в канально-мериди-

ональной системе является уровень одного канала, включающего главный меридиан с наружным и внутренним ходами и вторичные меридианы.

**2-й уровень регуляции в КМС**

Это сопряжение двух каналов, относящихся к разным типам энергии, но к одному элементу: P – GI – металл; E – RP – земля; C – IG – огонь 1; V – R – вода; MC – TR – огонь 2; VB – F – дерево

**3-й уровень регуляции в КМС**

Этот уровень включает соединение каналов по правилу «верх – низ», которое представлено тремя четверками (таблица 1).

**Таблица 1**

Соединения четырех каналов по правилу «верх – низ»

Соединения четырех каналов	1 (P, GI, E, RP)	2 (C, IG, V, R)	3 (MC, TR, VB, F)
Верх	P, GI	C, IG	MC, TR
Низ	E, RP	V, R	VB, F

В этих группах связаны 2 Инь руки и ноги и 2 Ян руки и ноги

**4-й уровень регуляции в КМС**

4-й уровень регуляции представляет собой два объединения: 6 каналов руки и 6 каналов ноги. При этом при помощи специальных точек соединения и групповых ЛО осуществляется связь 3 Инь и 3 Ян.

Включение 4-го уровня свидетельствует о давности и тяжести процесса

**5-й уровень регуляции в КМС**

5-й уровень – это организменный уровень чудесных меридианов (ЧМ). Чудесные меридианы, за исключением переднего срединного (VC) и заднего срединного (VG), не имеют собственных точек, а используют точки и связи классических каналов большого круга циркуляции энергии (БКЦЭ). Каналы VC и VG – непарные, в отличие от других ЧМ имеют собственный ход и собственные точки, а также имеют коллатераль – Ло – продольный меридиан.

**6-й уровень регуляции в КМС**

6-й уровень связей – организменный, включается при тяжелых общих организменных процессах, когда 1-й – 5-й уровни не справляются. Организменный уровень объединяет «моря энергии и субстанций», «океан энергии», отдельные точки, специфически влияющие на разные системы.

В выбранные БАТ мы безболезненно вводим иглы на необходимую глубину (точка – это все про-

странство от внутреннего слоя кожи до надкостницы на конечностях, плевры или брюшины). Далее выбираем способ воздействия и оптимальную дозу, то есть время нахождения иглы. Это основные технологические особенности РТ, позволяющие оптимизировать процесс и повысить потенциальную эффективность.

Теперь хотелось бы обсудить особенности применения РТ именно в лечении разнообразных болевых синдромов. Лечение боли в РТ технически самое простое по сравнению с любыми другими проблемами, поскольку существует возможность быстро примерно у +/- 80% пациентов определить потенциальную эффективность РТ (Монография «Классическая чжень-цзю. Анализ и лечение боли», Новосибирск 1995 г.). Оценить же динамику и эффективность лечения при нейродегенеративных заболеваниях или постинсультных состояниях мы можем только в течение достаточно большого временного промежутка, поэтому часто требуется лонгитудинальное лечение. Все воздействия должны в тесном контакте с ведущим неврологом и другими специалистами, занимающимися пациентом для проведения динамических объективных методов наблюдения. Особую группу составляют пациенты после ОНМК, нейроинфекций, ЧМТ, беременные или кормящие женщины с различными болевыми синдромами от миофасциальных до корешковых, особенно при избыточном расхождении тазового

кольца, беременные с невропатией лицевого нерва, а также дети с врожденными заболеваниями ЦНС и нейродегенеративными болезнями. Нередко у этих пациентов есть ограничения в приеме отдельных групп фармакологических препаратов, что делает комплексную терапию в сочетании с РТ очень востребованной, особенно если проводить все по вышеописанным канонам.

Возможность совместной работы с высокоуровневыми специалистами в области рефлексотерапии, мануальной терапии, массажа, кинезиотерапии или ЛФК дает более высокие шансы на достижение положительного результата в лечении пациентов с неврологической патологией, а также позволяет снизить лекарственную нагрузку и уменьшить сроки восстановления неврологического дефицита, снижая инвалидизацию и даже летальность.

### ЛИТЕРАТУРА

1. «Классификационные иерархические построения в системе биологически активных точек», В.А. Ионичевский, АН СССР, Дальневосточный Научный Центр, Хабаровский Комплексный НИИ, Хабаровск, 1984
2. «Акупунктура. История и теория метода», В.А. Ионичевский, С.З. Савин, АН СССР, Дальневосточное Отделение ВЦ, Владивосток, 1989;
3. «Топографическая физиология системы точек акупунктуры», В.А. Ионичевский, С.З. Савин, АН СССР, Дальневосточное Отделение ВЦ, Владивосток, 1990
4. «Цзин-Ло: клиничко-энергетическая характеристика канальной системы», О.Г. Коган, Е.Г. Гутман, О.В. Кузнецова, Ван Вай-Чен, МЗ России Новокузнецкий ГИДУВ, ВО «Наука», Новосибирск, 1993
5. «Коррекция энергетического дисбаланса при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника», общая редакция: профессор И.Р. Шмидт, доцент Ван Вай-Чен, Новокузнецк, 1998;
6. «Пульсовая диагностика в традиционной медицине», В.Ч. Ван, И.Р. Шмидт, Л.В. Ван, издательство «Нонпарель», Новосибирск, 2000
7. «Современные аспекты древней восточной системы Ба-Кан в клинической практике», В.Ч. Ван, И.Э. Рубникович, Л.В. Ван, А.В. Моренков, СО РАМН, «Сборник избранных научных трудов кафедры рефлексотерапии Новокузнецкого ГИДУВа 1996-2000 годы», Новосибирск-Новокузнецк, 2000
8. «Анализ структурно-энергетической характеристики точек управления канально-меридианальной системы», В.Ч. Ван, И.Э. Рубникович, Л.В. Ван, А.В. Моренков, СО РАМН, «Сборник избранных на-

учных трудов кафедры рефлексотерапии Новокузнецкого ГИДУВа 1996-2000 годы», Новосибирск-Новокузнецк, 2000

9. «Рецептурный справочник по 14 Основным Точкам Чжэньцзю», Д.В. Максимовский, А.В. Моренков; Новосибирск, «Сибвнешторгиздат», 1993
10. «Critical analysis of Traditional Chinese Chronotherapeutical Methods ZiWuLuZhu and LingGuiBaFa», А.В. Моренков, I Международная Конференция по Обмену Клиническим Опытом Чжэньцзю, Харбин, 1994
11. «Нейрокибернетические принципы управления в системе точек Чжэньцзю», В.А. Ионичевский, А.В. Моренков, С.З. Савин, Красноярск, 1994
12. «Классическая Чжэньцзю. Анализ и Лечение Боли», А.В. Моренков, Новосибирск: СО РАМН, 1995
13. «System Approach at Pain Syndromes Treatment on the Basis of Traditional Indications to Points Use»; «Critical Analysis of Classical Medicinal Method ZiWuLuZhu, the Problem of the 10th Day», А.В. Моренков, Нью-Йорк, IV Всемирный Конгресс по Традиционной Китайской Медицине, 1996
14. «Acupressure Use to Support Extubation on Laringotracheitic Children», А.В. Моренков, О.М. Перминова, Е.В. Моренкова, Никосия, VII Международный Медицинский Симпозиум по Акупунктуре ИКМАРТ, 1997
15. «Системный подход в лечении болевых синдромов на основе анализа классических показаний к применению точек Чжэньцзю» А.В. Моренков, Санкт-Петербург, II Европейский Конгресс по Акупунктуре, 1997
16. «Системный подход при использовании точек чженьцзю в лечении андрологических и гинекологических заболеваний и сексуальных расстройств» А.В. Моренков, А.В. Родионов, I Международный Тихоокеанский Конгресс по Традиционной Медицине, Владивосток, 1998
17. «Принципы выбора точек акупунктуры для лечения на основе системного подхода», А.В. Моренков, В.Ч. Ван, Новокузнецкий ГИДУВ, Новокузнецк - Новосибирск, 1999. Тезисы Российской научно-практической конференции «Патологическая боль», 14-16 октября 1999, Новосибирск
18. «Akupressur bei Kindern», Stefan Kappstein, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1982

### REFERENCES

1. "Classification hierarchical structures in the system of biologically active points", V.A. Ionichevsky, Academy of Sciences of the USSR, Far Eastern Scientific Center,

Khabarovsk Complex Research Institute, Khabarovsk, 1984 (in Russ)

2. "Acupuncture. The History and theory of the method", V.A. Ionichevsky, S.Z. Savin, Academy of Sciences of the USSR, Far Eastern Branch of the EC, Vladivostok, 1989 (in Russ)

3. "Topographic physiology of the acupuncture point system", V.A. Ionichevsky, S.Z. Savin, Academy of Sciences of the USSR, Far Eastern Branch of the EC, Vladivostok, 1990 (in Russ)

4. "Jing-Lo: clinical and energy characteristics of the channel system", O.G. Kogan, E.G. Gutman, O.V. Kuznetsova, Wang Wai-Chen, Ministry of Health of Russia Novokuznetsk GIDUV, VO "Nauka", Novosibirsk, 1993 (in Russ)

5. "Correction of energy imbalance in neurological manifestations of spinal osteochondrosis", general edition: Professor I.R. Schmidt, Associate Professor Wang Wai-Chen, Novokuznetsk, 1998 (in Russ)

6. "Pulse diagnostics in traditional medicine", V.C. Wang, I.R. Schmidt, L.V. Wang, Nonpareil Publishing House, Novosibirsk, 2000 (in Russ)

7. "Modern aspects of the ancient Eastern Ba-Kan system in clinical practice", V.C. Wang, I.E. Rubnikovich, L.V. Wang, A.V. Morenkov, SB RAMS, "Collection of selected scientific papers of the Department of Reflexology of Novokuznetsk GIDUV 1996-2000", Novosibirsk-Novokuznetsk, 2000

8. "Analysis of the structural and energy characteristics of the control points of the channel-meridian system", V.Ch. Wang, I.E. Rubnikovich, L.V. Wang, A.V. Morenkov, SB RAMS, "Collection of selected scientific papers of the Department of Reflexology of Novokuznetsk GIDUV 1996-2000", Novosibirsk-Novokuznetsk, 2000 (in Russ)

9. "Prescription guide to the 14 Main Points of Zhenju", D.V. Maksimovsky, A.V. Morenkov; Novosibirsk, Sibvneshstorgizdat, 1993 (in Russ)

10. "Critical analysis of Traditional Chinese Chronotherapeutic Methods ZiWuLuZhu and LingGuiBaFa", A.V. Morenkov, I International Conference on the Exchange of Clinical Experience Zhenju, Harbin, 1994 (in Russ)

11. "Neurocybernetic principles of control in the Zhenjiu point system", V.A. Ionichevsky, A.V. Morenkov, S.Z. Savin, Krasnoyarsk, 1994 (in Russ)

12. "Classic Zhenju. Pain Analysis and Treatment", A.V. Morenkov, Novosibirsk: SB RAMS, 1995 (in Russ)

13. "System Approach at Pain Syndromes Treatment on the Basis of Traditional Indications to Points of Use"; "Critical Analysis of Classical Medical Method ZiWuLuZhu, the Problem of the 10th Day", A.V. Morenkov, New York, IV World Congress on Traditional Chinese Medicine, 1996

14. "Acupressure Use to Support Extubation on Laringotracheitic Children", A.V. Morenkov, O.M. Perminova, E.V. Morenkova, Nicosia, VII International Medical Symposium on Acupuncture ICMART, 1997

15. "A systematic approach to the treatment of pain syndromes based on the analysis of classical indications for the use of Zhenjiu points" A.V. Morenkov, St. Petersburg, II European Congress on Acupuncture, 1997 (in Russ)

16. "A systematic approach to the use of zhenjiu points in the treatment of andrological and gynecological diseases and sexual disorders" A.V. Morenkov, A.V. Rodionov, I International Pacific Congress on Traditional Medicine, Vladivostok, 1998 (in Russ)

17. "Principles of selection of acupuncture points for treatment based on a systematic approach", A.V. Morenkov, V.Ch. Van, Novokuznetsk GIDUV, Novokuznetsk - Novosibirsk, 1999. Abstracts of the Russian scientific and practical conference "Pathological pain", October 14-16, 1999, Novosibirsk (in Russ)

18. «Akupressur bei Kindern», Stefan Kappstein, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1982

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ И ТЕЗИСОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ

### Правила оформления статей и тезисов для публикации в журнале (активна, открывается информация)

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа; к статьям, выполненным по личной инициативе автора, должно прилагаться письмо с просьбой о публикации.

2. Приветствуется, если автор присылает статью вместе с Рецензией ведущего специалиста по описываемой в статье соответствующей теме или научной проблематике.

3. Статья должна быть подписана всеми авторами или одним из них, который берёт на себя ответственность и ставит подпись с припиской «согласовано со всеми авторами». Обязательно следует указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его электронный адрес или контактный телефон.

4. К публикации в журнале принимаются научные труды, нигде ранее не опубликованные, соответствующие тематике и обладающие научной новизной. Статьи не должны содержать заимствования без указания источников (плагиат). Авторы должны письменно подтвердить, что представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях (за исключением публикаций в виде резюме или автореферата диссертации).

Языки статьи (тезисов) – русский, английский.

Решение о приеме в печать научных работ принимает редакционная коллегия. Оргкомитет оставляет за собой право не рассматривать статьи, оформленные не по правилам.

### ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ

Статьи должны быть набраны в текстовом редакторе MS Word (формат \*.doc, \*.docx) и соответствовать следующим параметрам:

- объем: оригинальные статьи, обзоры, лекции – 10–12 страниц; историко-медицинские статьи – 5–6 страниц; краткие сообщения, заметки из практики – 3–4 страницы;
- ориентация листа – книжная;
- формат А4;
- поля: верхнее, нижнее, левое – 2,5 см; правое 1,5 см;

- шрифт Times New Roman;
- размер шрифта – 12 пт;
- междустрочный интервал – 1,5;
- выравнивание основного текста по ширине страницы;
- абзацный отступ – 1 см (без использования клавиш «Tab» или «Пробел»);
- все слова внутри абзаца разделяются только одним пробелом;
- перед знаком препинания пробелы не ставятся, после знака препинания – один пробел;
- между последней цифрой числа и обозначением единицы измерения следует оставлять пробел;
- при наборе должны различаться тире (–) и дефисы (-).

### Не допускается:

- использование в тексте разрывов страниц;
- использование автоматических постраничных ссылок;
- использование автоматических переносов;
- использование разреженного или уплотненного межбуквенного интервала;
- подчеркивание фрагментов текста в качестве выделений;
- автонумерация, все набирается вручную;
- переносы вручную с помощью дефиса

**Статья должна включать:** заглавие, аннотацию и ключевые слова, текст статьи, список литературы, авторскую справку. При необходимости статья может включать таблицы, диаграммы, формулы, иллюстрации.

1. Название статьи;
2. Фамилии и инициалы всех авторов;
3. Аффiliation авторов – наименование, адрес и индекс места выполнения работы, результаты которой изложены в научной статье (используйте официальное название учреждения на английском языке), e-mail контактного лица или всех авторов;
4. Аннотация объемом до 250 слов. Аннотация должна быть:
  - информативной и содержательной (отражать основное содержание статьи и результаты исследований вместо общих слов);
  - структурированной (следовать логике статьи; один из вариантов – краткое повторение структуры статьи);

• аннотация на английском языке должна быть написана с использованием англоязычной специальной терминологии, а не дословного перевода;

- До 8 ключевых слов.

**Заглавие, фамилии и инициалы авторов, наименование и адрес учреждения, аннотация, ключевые слова должны быть на русском и английском языках.**

#### **Текст статьи:**

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

1. Введение;
2. Материалы и методы;
3. Результаты;
4. Обсуждение;
5. Заключение;

Обзоры и лекции разбиваются на разделы по усмотрению автора, с обозначением вводной части и заключения.

Все аббревиатуры при первом упоминании должны быть раскрыты, кроме общепринятых сокращений.

#### **Таблицы:**

Таблицы должны быть помещены после абзаца, в котором впервые дана ссылка на них, и пронумерованы соответственно первому упоминанию в тексте.

Слово «Таблица» и ее порядковый номер (арабскими цифрами) ставят в правом верхнем углу. Название помещают на следующей строке по центру.

Каждый столбец должен иметь короткий заголовок (в нем могут быть использованы сокращения, аббревиатуры). Строки каждого заголовка набирают по центру, избегая переносов и сокращений. Разъяснения терминов, аббревиатур и сокращений помещаются в сноске. Для сноски применяется символ – \*. Если используются данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, должно быть полностью приведено его название. В таблице 1 приведен пример.

Таблица 1. Таблица в научной статье

Заголовок Другой заголовок

Пример использования сноски\*

\* – это сноска.

#### **Иллюстрации:**

Все иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в черно-белом изображении и нумеруются соответственно первому упоминанию в тексте.

Сокращение «Рис.» и его порядковый номер

(арабскими цифрами) ставят непосредственно после иллюстрации, далее следует название.

Диаграммы должны содержать расшифровку всех условных обозначений. Рисунки и фотографии желательно представлять в формате \*.jpg или \*.bmp.

**При воспроизведении иллюстраций и таблиц из работ других авторов должно быть получено письменное разрешение последних.**

#### **Литература:**

Список литературы размещается в конце статьи под заголовком «Литература», в порядке упоминания источников в статье, и включает библиографическое описание всех работ, которые цитируются в тексте статьи. Следом, под заголовком “References”, весь список литературы дублируется латиницей. Зарубежные ссылки повторяются и в том и в другом списке.

Библиографическое описание литературных источников к статье дается в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

Для перевода списка литературы на английский язык мы рекомендуем пользоваться следующей схемой:

- авторы (транслитерация);
- перевод заглавия статьи на английский язык в квадратных скобках;
- название русскоязычного источника курсивом (транслитерация); [перевод названия источника на английский язык – парафраз (для журналов можно не делать)];
- выходные данные;
- указание на язык статьи (In Russ.) после описания статьи.

#### **Рекомендуемая схема:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Author D.D.  
Title of article. Nazvaniye jurnala [Title of journal], 2009, vol. 14, no. 8, pp. 62-57. (In Russ).

#### **Пример использования:**

Byzov A.L., Utina I.A. The centrifugal effects on amacrine cells in the retina of frog. *Neirofiziologiya* [Neurophysiology]. 1971; (3): 293-300. (In Russ).

Сокращения отдельных слов и словосочетаний приводят в соответствии с ГОСТ Р 7.0.12-2011 «Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила».

Ссылки в тексте статьи даются номерами в соответствии с приставным списком литературы и помещаются в [квадратные скобки].

Нельзя ссылаться на резюме докладов (abstracts), на «неопубликованные наблюдения» и «личные сообщения». Ссылки на статьи, принятые в печать, но еще не опубликованные, допустимы, если указать журнал и добавить «в печати» (in press). Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

### ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ

Тезисы должны быть набраны в текстовом редакторе **MS Word (формат \*.doc, \*.docx)** и соответствовать следующим параметрам:

- объем: – 1 страница; ориентация листа – книжная;
- формат А4;
- поля: верхнее, нижнее, левое – 2,5 см; правое – 1,5 см;
- шрифт Times New Roman;
- размер шрифта – 12 пт;
- междустрочный интервал – 1,5;
- выравнивание основного текста по ширине страницы;
- абзацный отступ – 1 см (без использования клавиш «Tab» или «Пробел»);
- все слова внутри абзаца разделяются только одним пробелом;
- перед знаком препинания пробелы не ставятся, после знака препинания – один пробел;
- между последней цифрой числа и обозначением единицы измерения следует оставлять пробел;
- при наборе должны различаться тире (–) и дефисы (-).

#### Не допускается:

- использование в тексте разрывов страниц;
- использование автоматических постраничных ссылок;
- использование автоматических переносов;
- использование разреженного или уплотненного межбуквенного интервала;
- подчеркивание фрагментов текста в качестве выделений; автонумерация, все набирается вручную;
- переносы вручную с помощью дефиса.

### СТРУКТУРА ТЕЗИСОВ

**Тезисы должны включать:** заглавие, текст тезисов, авторскую справку. Таблицы, диаграммы, формулы, иллюстрации следует исключить.

**Заглавие** на русском и английском языках:

1. Название статьи;
2. Фамилии и инициалы всех авторов;
3. Аффiliation авторов – наименование, адрес

и индекс места выполнения работы, результаты которой изложены в научной статье (используйте официальное название учреждения на английском языке), e-mail контактного лица или всех авторов;

#### Текст тезисов:

Следует соблюдать следующую структуру:

1. Введение;
2. Материалы и методы;
3. Результаты;
4. Заключение;

Обязательно обозначение вводной части и заключения.

Все аббревиатуры при первом упоминании должны быть раскрыты, кроме общепринятых сокращений.

### АВТОРСКАЯ СПРАВКА

1. ФИО автора;
2. Ученая степень, звание;
3. Место работы/учебы, должность (полностью, без сокращений).

Если вы являетесь аспирантом, докторантом или соискателем, укажите кафедру, факультет и вуз (полностью, без сокращений).

3. Город.
4. Контактный e-mail, телефон и почтовый адрес с индексом.

#### ВАЖНО!

**Электронный вариант статьи (тезисов) и авторскую справку следует отправлять по электронной почте: [doronina\\_ob@mail.ru](mailto:doronina_ob@mail.ru)**

**Тема письма:** «Фамилия Первого Автора\_Город».

**Статья** высылается в прикрепленном файле.

**Название файла:** «Фамилия Первого Автора\_Город».

© 2024 Ассоциация неврологов Сибири

---

---

## ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

### А

Азари А.М., 14  
Архипов И.Е., 72

### Б

Богдан И.Я., 5

### В

Василенко И.А., 35  
Волкова А.К., 49

### Д

Денисова О.А., 23  
Джаборов Д.И., 49  
Доронин Б.М., 2, 23, 40  
Доронин В.Б., 29  
Доронина О.Б., 5, 14, 80  
Доронина К.С., 80

### К

Кассина Д.В., 35  
Коробко Д.С., 72, 85  
Котов А.С., 35  
Котов С.В., 35  
Кухарева И.Н., 40  
Кыргыс А.В., 53, 60

### Л

Латыпов А.Ш., 35  
Лоскутников М.А., 49

### М

Малкова Н.А. 72, 85  
Монгуш Х.Д., 53, 60  
Моренков А.В., 93

### Н

Невинский Г.А., 29

### О

Ондар А.Б., 53, 60

### П

Полякова Д.И., 89  
Покровский А.Г., 14  
Проскурина Е.В., 35  
Прокаева А.И., 72, 85

### Р

Рышков Д.А., 80

### С

Сумин А.Н., 40  
Семенова Л.А., 23  
Сидорова О.П., 35

### Т

Третьякова Е.В., 72

### Ц

Цыцорина И.А., 49

### Ш

Шевченко К.Н., 89



