

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 21 / 2022



Neurology
& Psychiatry

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (3)



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

XIII Междисциплинарный Международный Конгресс

MANAGE PAIN

УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ!

Глубокоуважаемые Коллеги!

Мы рады пригласить Вас на XIII Междисциплинарный Международный Конгресс «Manage Pain» (Управляй Болью!), который состоится **04-06 Ноября 2022 в очном формате в Москве, в Азимут Сити Отель Олимпик Москва** по адресу: Олимпийский проспект, 18/1.

Мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация, которую можно пройти на официальном сайте проекта WWW.MANAGEPAIN.RU



Напоминаем Вам, что мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация:
<https://managepain.ru/congress/registration/>

В Конгрессе примут участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты по проблеме боли. Трёхдневная конференция будет включать в себя пленарные сессии, сателлитные симпозиумы, мастер-классы и клинические разборы. Помимо этого, все три дня будет проходить масштабная фармакологическая выставка.

Предстоящий конгресс будет междисциплинарным, приглашаются неврологи, терапевты, врачи семейной медицины, психологи, психиатры, анестезиологи, хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Желаем всем участникам успешной работы и интересного общения!

**С уважением,
Сопредседатель Организационного Комитета
Руководитель Программного Комитета Конгресса**



Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта

«Неврология и психиатрия»

Светлана Владиславовна Фомина,
medalfavit@inbox.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела

продвижения, распространения

и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 выпусков в год.

Подписано в печать 30.09.2022.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 7 Оригинальный способ локальной стимуляции при пояснично-крестцовых дорсопатиях
Л. Г. Агасаров
- 11 Лекарственно-индуцированное снохождение
Д. А. Сычев, О. Д. Остроумова, М. С. Черняева, С. В. Исмаилова, Н. В. Шахильдян
- 18 Клинико-физиологические аспекты бруксизма и рациональная фармакотерапия
М. Г. Соколова, Д. А. Сотникова, Н. С. Сотников, О. Ю. Штакельберг, В. Л. Кокоренко, А. В. Василенко
- 23 Актуальные вопросы лечения нейротрофических осложнений у больных лепрой
Е. И. Шац, Л. В. Сароянц, В. З. Наумов
- 27 Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция: вопрос о точности
В. Б. Войтенков, Е. В. Екушева, А. В. Маслюкова, А. В. Климин, М. А. Бедова
- 32 Особенности этиопатогенетических факторов и течения инсульта после перенесенной коронавирусной инфекции
Н. В. Комиссарова, К. А. Акбаева, А. А. Неклюдова, И. А. Соковнин, Д. О. Шуранина
- 37 Оценка тревожно-депрессивного статуса у пациентов с различными формами туберкулеза легких
А. Ю. Березанцев, Н. Л. Карпина, Д. А. Миночкин, А. В. Масыкин
- 43 Эпилепсия, ассоциированная с гипопизарными нейроэндокринными опухолями: современное состояние проблемы и междисциплинарный подход
А. В. Василенко, С. Н. Чудиевич, А. Ю. Улитин, С. А. Махортова, З. М. Расулов, П. Д. Бубнова, И. А. Соколов, М. А. Булаева, П. В. Лавровский, А. Э. Вершинин, М. А. Лихачев

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки),
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки),
- 14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),
- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Батюкина С. В., Эбзеева Е. Ю., Шаталова Н. А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии. Медицинский алфавит. 2020; (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

Neurology and Psychiatry Medicine' Project Manager

Svetlana Fomina,
medalfavit@inbox.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 4.01.2002.

Frequency of publication: 40 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 30 September 2022.
© 2022 Medical Alphabet

Contents

7 Original method of local stimulation for lumbosacral dorsopathies

L. G. Agasarov

11 Medication induced sleepwalking

*D. A. Sychev, O. D. Ostroumova, M. S. Cherniaeva, S. V. Ismailova,
N. V. Shakhgildian*

18 Clinical and physiological aspects of bruxism and its rational pharmacotherapy

*M. G. Sokolova, D. A. Sotnikova, N. S. Sotnikov, O. Yu. Stakelberg,
V. L. Kokorenko, A. V. Vasilenko*

23 Actual issues of treatment of neurotrophic complications in leprosy patients

E. I. Shatz, L. V. Saroyants, V. Z. Naumov

27 Navigated transcranial magnetic stimulation: Question of accuracy

*V. B. Voitenkov, E. V. Ekusheva, A. V. Maslyukova,
A. V. Klimkin, M. A. Bedova*

32 Features of etiopathogenetic factors and course of stroke after coronavirus infection

*N. V. Komissarova, K. A. Akbaeva, A. A. Neklyudova, I. A. Sokovnin,
D. O. Shuravina*

37 Assessment of anxiety-depressive status in patients with various forms of pulmonary tuberculosis

A. Yu. Berezantsev, N. L. Karpina, D. A. Minochkin, A. V. Masyakin

43 Epilepsy associated with pituitary neuroendocrine tumors: Current status of problem and interdisciplinary approach

*A. V. Vasilenko, S. N. Chudievich, A. Yu. Ulitin, S. A. Makhortova,
Z. M. Rasulov, P. D. Bubnova, I. A. Sokolov, M. A. Bulaeva,
P. V. Lavrovskiy, A. E. Vershinin, M. A. Likhachev*

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

14.01.06 Psychiatry (Medical sciences),
14.03.09 Clinical Immunology, Allergology (Medical sciences)
01.14.13 Radiation Diagnostics, Radiation Therapy (Medical sciences),
14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences),
3.1.4 Obstetrics and Gynecology (Medical sciences),
3.1.6 Oncology, Radiation Therapy (Medical sciences),
3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
3.1.9 Surgery (Medical sciences),
3.1.18 Internal Medicine (Medical sciences),
3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
3.1.24 Neurology (Medical sciences),
3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
3.2.1 Hygiene (Medical sciences),

3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
3.3.8 Clinical Laboratory Diagnostics (Medical sciences),
3.1.2 Oral and Maxillofacial Surgery (Medical sciences),
3.1.17 Psychiatry and Narcology (Medical sciences),
3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
3.1.22 Infectious Diseases (Medical sciences),
3.1.25 Radiation Diagnostics (Medical sciences),
3.1.30 Gastroenterology and Dietology (Medical sciences),
3.1.33 Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Batyukina C. V., Ebzeeva E. Yu., Shatalova N. A. Medications associated with development of drug-induced depression. *Medical alphabet*. 2020; (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФГПОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Неврология и психиатрия»

Научный редактор

Голубев Валерий Леонидович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Барин Алексей Николаевич (Москва), к.м.н., доцент НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Воробьева Ольга Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Данилов Алексей Борисович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Дамулин Игорь Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Дюкова Галина Михайловна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Журавлева Марина Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Захаров Владимир Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Иванов Михаил Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Камчатнов Павел Рудольфович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Козловский Владимир Леонидович (Санкт-Петербург), д.м.н. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Костенко Елена Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», г.н.с. ГАУЗ «МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ Москвы»

Мазо Галина Элевна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Макаров Игорь Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; гл. внештатный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров

Наприенко Маргарита Валентиновна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Путилина Марина Викторовна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Семенова Наталья Владимировна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Скоромец Александр Анисимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Торопцова Наталья Владимировна (Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Филатова Елена Глебовна (Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Шавловская Ольга Александровна (Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии НТП биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DMSci (habil.), professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DMSci (habil.), professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology in general medical practice*), DMSci (habil.), professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.), professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Neurology and psychiatry' series

Science Editor

Golubev V.L., DMSci (habil.), professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Barinov A.N., PhD Med, associate prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Vorobieva O.N., DMSci (habil.), prof. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Danilov A.B., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Damulin I.V., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dyukova G.M., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zhuravlyova M.V., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zakharov V.V., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Ivanov M.V., DMSci (habil.), prof. of V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Kamchatnov P.R., DMSci (habil.), prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Kozlovsky V.L., DMSci (habil.), prof. of V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Kostenko E.V., DMSci (habil.), prof. of Pirogov Russian National Research Medical University; chief researcher in Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; Moscow, Russia

Mazo G.E., DMSci (habil.), chief researcher in V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Makarov I.V., DMSci (habil.), prof. of V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; chief freelance child psychiatrist of the Russian Ministry of Health in the North-West Federal District, chairman of the Child Psychiatry Section of the Russian Society of Psychiatrists, Saint Petersburg, Russia

Naprienko M.V., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Putilina M.V., DMSci (habil.), prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Semyonova N.V., DMSci (habil.), chief researcher in V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Skoromets A.A., DMSci (habil.), prof., RAS acad., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

Toroptsova N.V., DMSci (habil.), head of Osteoporosis Laboratory of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Filatova E.G., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Shavlovskaya O.A., DMSci (habil.), freelance researcher in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Оригинальный способ локальной стимуляции при пояснично-крестцовых дорсопатиях

А. Г. Агасаров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва



А. Г. Агасаров

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена механизмам действия и эффективности комплекса, объединяющего техники блокады по методу Вишневого и фармакопунктуры.

Материалы и методы. В наблюдение было включено 90 пациентов до 65 лет, подписавших информированное согласие, с обострением пояснично-крестцовой дорсопатии. Наряду с клиническими характеристиками оценивали данные психологических тестов, термографии и тетраполярной реовазографии. Пациенты были разделены на три группы, в которых выполняли стандартное лечение. В первой, группе контроля, ограничивались только им, а в других дополнительно выполняли локальную медикаментозную стимуляцию. При этом выбирали до 20 локусов в поясничной зоне и 6–8 дистальных точек рефлексотерапии в области нижних конечностей. В пункты поясничной зоны инъецировали анестетик лидокаин, а в дистальные точки – препарат Алфлутоп (вторая группа) или физиологический раствор (третья). Курс стимуляции состоял из 10 процедур, выполняемых через день.

Результаты. Оба варианта локальной стимуляции, с использованием в качестве агента как Алфлутопа, так и физиологического раствора, достоверно превосходили по эффективности базовую терапию. Однако, несмотря на сопоставимость темпов снижения болевой симптоматики в этих группах, итоговый уровень боли был достоверно ниже в случае использования Алфлутопа. Эти данные согласовывались с отчетливой тенденцией к нормализации психического и сосудистого фона именно у пациентов второй группы. Указанный феномен может быть объяснен точками приложения медикаментов – быстрым обезболиванием за счет блокады анестетиком и максимальной результативностью, обеспечиваемой фармакопунктурой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дорсопатии, рефлексотерапия, блокада, метод Вишневого, фармакопунктура, психологическое тестирование, электрофизиологическое обследование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: средства госбюджета.

Original method of local stimulation for lumbosacral dorsopathies

I. G. Agasarov

National Medical Research Centre of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

SUMMARY

The article is devoted to the mechanisms of action and effectiveness of the original technology, combining the blockade in accordance with Vishnevsky method and pharmacopuncture with the drug Alflutop.

Materials and methods. 90 patients under 65 years of age with exacerbation of lumbosacral dorsopathy, who signed informed consent form were included in observation. Along with clinical characteristics, the results of psychological tests, thermography and zonal rheovasography were evaluated. Patients were divided into 3 groups in which standard treatment was performed. In the 1st control group, they were limited to it, and in others, local stimulation was additionally performed. Methodically, up to 20 loci in the lumbar zone and 6–8 reflexology points in the lower extremities were selected. At the same time, the anesthetic Lidocaine was injected into the points of the lumbar zone, and the drug Alflutop (2nd group) or physiological solution (3rd) was injected into the distal points. The course of stimulation included 10 procedures performed every other day.

Outcomes. Both variants of local stimulation significantly exceeded the effectiveness of basic therapy. However, despite the comparability of the rate of pain symptoms reduction in these groups, the final level of pain was significantly lower in the case of Alflutop. These data were consistent with a clear tendency to normalize the mental and vascular background in patients of the 2nd group. This phenomenon can be explained by the points of application of medicines: rapid anesthesia due to blockade by anesthetic and the maximum effectiveness provided by pharmacopuncture.

KEYWORDS: dorsopathy, reflexology, Vishnevsky blockade, pharmacopuncture, psychological testing, electrophysiological examination.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Funding source: state budget funds.

Введение

Актуальность проблемы пояснично-крестцовых дорсопатий объясняется распространенностью процесса на уровне пандемии, хроническим течением процесса и тяжестью последствий, вплоть до инвалидизации [1, 2]. Значимым отягощением является и терапевтическая устойчивость нейровертеброгенной патологии [3], что обуславливает применение различных корректирующих схем, включающих в том числе рефлексотерапию [4, 5].

Тем не менее использование классического иглоукалывания в составе лечебных комплексов при дорсопатиях не всегда обеспечивает повышение результативности [1, 5], определяя, в свою очередь, попытки усовершенствования данного подхода.

Здесь одним из примеров [6] является сочетание блокады по методу А. В. Вишневого [7], характеризующейся быстрым, но недостаточно устойчивым эффектом,

и фармакопунктуры – введения в область точек рефлексотерапии определенных лекарственных средств [8]. Ориентируясь на данные сведения, настоящее исследование как раз и посвящено оценке терапевтических возможностей сочетания зональной анестезии и фармакопунктуры препаратом Алфлутоп (К.О. БИОТЕХНОС С.А., Румыния), прямо показанным при мышечно-суставной патологии [9]. Алфлутоп – лекарственный препарат природного происхождения с комплексным составом, представитель группы симптоматических средств медленного действия (SYSADOA). Стандартизированный многокомпонентный раствор Алфлутопа выпускается в строгом соответствии с технологией «Биотехнос» с контролем на всех этапах производства. Благодаря синергизму компонентов препарата создается клинический эффект, доказанный в ходе ранее проведенных, хорошо организованных КИ [10]. Основными механизмами действия препарата являются уменьшение внеклеточного высвобождения интерлейкинов (IL-6, IL-8) и VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), уменьшение содержания внутриклеточного пероксида водорода, увеличение синтеза гиалуроновой кислоты, увеличение уровня агрегана и коррелирующее снижение внеклеточной агреганазы [11–15]. Лечебный эффект лекарственного средства продолжается до полугода, поэтому в год рекомендуется назначать два курса, по схеме, с интервалом 6 месяцев между курсами [16]. Препарат Алфлутоп обладает высоким профилем безопасности у коморбидных больных, в частности у пациентов с гастропатиями, вызванными приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, дислипидемией [17, 18]. Лекарственный препарат не имеет зарегистрированных лекарственных взаимодействий, что позволяет применять его совместно с другими препаратами сопутствующей терапии [17, 18].

Материалы и методы

В наблюдение было включено 90 пациентов (56 женщин и 34 мужчины) в возрасте от 29 до 65 лет, подписавших информированное согласие, с обострением дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне. Выраженность боли, одного из ведущих и изнуряющих симптомов, оценивали по 5-балльной визуально-аналоговой шкалой (ВАШ). В ходе патофизиологического анализа учитывали результаты тестов «Многостороннее исследование личности» (МИЛ) и «Самочувствие – активность – настроение» (САН). Электрофизиологическое обследование включало техники термографии (аппарат Aga-782, Agema) и тетраполярной реовазографии («Биосет-6001»).

В собственно лечебной фазе пациенты были распределены на три группы (в каждой по 30 лиц), в которых облигатно применяли общепринятый медикаментозно-ортопедический комплекс. В первой, группе контроля, воздействие исчерпывалось им, а в следующих двух дополнительно выполняли локальную стимуляцию, единую в топографическом плане. В частности, в поясничной зоне выбирали до 20 локусов по средней и боковым линиям спины, параллельно с этим воздействовали на 4–6 точек рефлексотерапии в дистальных отделах нижних конечностей [8].

Методически в обеих группах в локусы поясничной зоны внутривенно вводили анестетик Лидокаин в дозе 0,1 мл на точку. Различия касались стимуляции дистальных точек: во второй группе в их проекцию подкожно вводили препарат Алфлутоп, в третьей – физиологический раствор в качестве плацебо. Объем обоих вводимых агентов составлял 0,2 мл на точку, а сам курс включал 10 процедур, отпускаемых через день.

Эффективность сравниваемых способов оценивали по стандартным параметрам, выполняя статистический анализ в рамках программы Statistica for Windows 7.

Результаты

В ходе осмотра у 2/3 пациентов были установлены рефлекторные, преимущественно нейро-сосудистые, у 1/3 – радикулярные синдромы. На фоне выраженности боли, достигающей $3,5 \pm 0,05$ балла по шкале ВАШ, в большинстве (86 %) наблюдений отмечены астено-невротические реакции, коррелирующие с достоверным подъемом 1-й (в среднем до 75 Т-баллов) и 6–8-й шкал профиля МИЛ. Параллельно выявлено достоверное снижение показателей САН (в среднем до 39–42 баллов).

Результаты термографии в виде умеренного подъема температуры в поясничной области ($\Delta t 1,340 \pm 0,110$ °C) на фоне ее понижения ($\Delta t 1,370 \pm 0,040$ °C) в дистальных отделах нижних конечностей расценивали как отражение доминирующих сосудистых спастических реакций. Эти данные коррелировали с ограничением пульсового кровенаполнения нижних конечностей при достоверном снижении реографического индекса (РИ) голени до $0,038 \pm 0,004$ Ом.

В лечебной фазе установлено превосходство обоих вариантов локальной стимуляции над стандартным пособием. Так, показатели улучшения в первой группе суммарно составили 46,6 %, тогда как в двух других – 63,3 и 59,9 % (табл. 1).

Таблица 1
Эффективность методов воздействия

Группы	Эффективность							
	Значительное улучшение		Улучшение		Незначительное улучшение		Ухудшение	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
1 (30)	6	20,0	8	26,6	16	53,4	–	–
2 (30)	10	33,3	9	30,0	11	36,7	–	–
3 (30)	8	26,6	10	33,3	11	36,7	1	3,3
Критерий Пирсона χ^2		$\chi^2_{1,2} = 10,00$ ($p < 0,05$); $\chi^2_{1,3} = 10,10$ ($p < 0,05$); $\chi^2_{2,3} = 1,72$ ($p > 0,05$)						

Примечание: в скобках – число наблюдений.

В плане объективизации наблюдаемых изменений – регресс неврологических проявлений в двух результативных группах сопровождался, в отличие от контроля, достоверным улучшением показателей термо- и реограмм, подтверждая улучшение сосудистого фона. Данный факт объяснялся преимущественным влиянием рефлекторного звена стимуляции, так как Алфлутоп, а тем более физиологический раствор значимым сосудистым влиянием не отличаются (табл. 2 и 3).

Оба варианта локальной стимуляции превосходили стандартную коррекцию и в противоболевом эффекте, однако внутри самих этих групп прослеживались явные различия. Так, при сопоставимых темпах достижения устойчивой анальгезии (в среднем после 4,7 процедуры), интенсивность боли к завершению лечения была достоверно ниже во второй группе (табл. 4).

Эти данные коррелировали с нормализацией (до известной степени) психического фона преимущественно у пациентов второй группы, подтвержденной снижением ($p < 0,05$) пика по 1-й шкале при более благоприятном соотношении правых позиций профиля МИЛ. Представленные сведения, как и рост показателей САН (в среднем на 18–20%), указывали на регресс невротических реакций, опосредованно влияющих и на восприятие боли.

Заключение

В ходе исследования подтверждена эффективность сочетанного локального применения медикаментов: сегментарно Лидокаина, направленного на быстрое купирование боли, и дистально (путем раздражения точек рефлексотерапии) – Алфлутопа, отличающегося многоцелевым влиянием. Полученные результаты объясняются как непосредственным рефлекторным раздражением точек и зон, так и спецификой используемых медикаментов. В частности, блокада анестетиком обеспечивает достижение быстрого анальгетического эффекта, тогда как фармакопунктура способствует итоговой результативности воздействия.

Таблица 2
Регресс показателей термоасимметрии в группах ($M \pm m$)

	Термоасимметрия в зоне голени (Δt °C)	
	Исходно	По завершении
1 (26)	1,36 $\pm$ 0,09	1,21 $\pm$ 0,15
2 (28)	1,37 $\pm$ 0,11	0,87 $\pm$ 0,12*
3 (27)	1,36 $\pm$ 0,12	0,89 $\pm$ 0,11*

Примечание: в скобках – число наблюдений; * – достоверность ($p < 0,05$) динамических изменений по каждой группе.

Таблица 3
Динамика показателей реовазограмм в группах ($M \pm m$)

Группы	Показатели реограмм области голени					
	РИ (Ом)		ДИ		ВП (с)	
	До	После	До	После	До	После
I (24)	0,039 $\pm$ 0,006	0,048 $\pm$ 0,007	0,350 $\pm$ 0,060	0,360 $\pm$ 0,050	0,120 $\pm$ 0,007	0,110 $\pm$ 0,006
II (25)	0,037 $\pm$ 0,005	0,060 $\pm$ 0,006*	0,330 $\pm$ 0,060	0,350 $\pm$ 0,080	0,120 $\pm$ 0,008	0,100 $\pm$ 0,011
III (22)	0,040 $\pm$ 0,005	0,061 $\pm$ 0,006*	0,340 $\pm$ 0,050	0,350 $\pm$ 0,060	0,120 $\pm$ 0,010	0,120 $\pm$ 0,090
Контроль	0,065 $\pm$ 0,007		0,380 $\pm$ 0,050		0,090 $\pm$ 0,008	

Примечание: в скобках – число наблюдений; РИ – реографический индекс, ДИ – диокротический индекс, ВП – время подъема пульсовой волны; * – достоверность ($p < 0,05$) динамических изменений по каждой группе.

Таблица 4
Регресс интенсивности боли в группах по завершению лечения ($M \pm m$)

Группы	Уровень боли (в баллах ВАШ)	
	До	После
I (29)	3,400 $\pm$ 0,050	2,400 $\pm$ 0,035
II (27)	3,400 $\pm$ 0,040	1,400 $\pm$ 0,028**
III (26)	3,500 $\pm$ 0,040	1,9 $\pm$ 0,031*

Примечание: в скобках – число наблюдений; * и ** – достоверность ($p < 0,05$) изменений внутригрупповых и межгрупповых показателей соответственно.

Проведенная работа, результаты которой отражены в недавнем патенте на изобретение «Способ лечения пациентов с пояснично-крестцовой дорсопатией методом локальной стимуляции» [19], открывает перспективы широкого использования метода.

Список литературы / References

1. Агасаров Л. Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с. Agasarov L. G. Reflexology for common diseases of the nervous system. M., 2017. 240 p.
2. Stockendahl M. J., Kjaer P., Hartvigsen J. et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *European Spine Journal*. 2017 Apr 20. DOI: 10.1007/s00586-017-5099-2.
3. A. Traeger, R. Buchbinder, I. Harris, C. Maher. Diagnosis and management of low-back pain in primary care. *Canadian Medical Association Journal*. 2017. Vol. 189 (45). P. 1386–1395. DOI: 10.1503/cmaj.170527.
4. Fan Huang, Mingwang Qiu, Siyi Zhao, Lin Dai, Yanpeng Xu et al. Evaluating the Characteristics, Reporting and Methodological Quality of Systematic Reviews of Acupuncture for Low Back Pain by Using the Veritas Plot. *J Pain Res*. 2020 Oct 19; 13: 2633–2652. DOI: 10.2147/JPR.S254234.
5. Liu L., Skinner M., McDonough S. et al. Acupuncture for low back pain: an overview of systematic reviews. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015; 2015: 328196. <https://doi.org/10.1155/2015/328196>
6. Саакян Э. С. Биопунктура по принципу «Анатомической дорожки» в лечении поясничной боли. *Рефлексотерапия и комплементарная медицина*. 2019; (4): 30–32. Sahakyan E. S. Biopuncture according to the principle of 'Anatomical Path' in the treatment of lumbar pain. *Reflexology and complementary medicine*. 2019; (4): 30–32.
7. Вишневецкий А. В. Местная анестезия по методу ползучего инфильтрата. М., 1932. 112 с. Vishnevsky A. V. Local anesthesia by the method of creeping infiltrate. M., 1932. 112 p.
8. Агасаров Л. Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с. Agasarov L. G. Pharmacopuncture. M., 2015. 192 p.
9. Агасаров Л. Г. Локальная инъекционная терапия при мышечно-суставном болевом синдроме. Новосибирск, 2020. 48 с. Agasarov L. G. Local injection therapy for musculo-articular pain syndrome. Novosibirsk, 2020. 48 p.
10. Хабиров Ф. А., Рогожин А. А., Исмагилова А. А., Сабирова Л. Ф. Открытое проспективное исследование эффективности и безопасности терапии биоактивным концентратом мелких морских рыб у больных вертеброгенной люмбагоишиалгией. *Современная ревматология*. 2022; 16 (3): 60–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-60-66.

- Khabirov FA, Rogozhin AA, Ismagilova AA, Sabirova LF. An open prospective study of the efficacy and safety of therapy with a bioactive concentrate of small marine fish in patients with vertebrogenic lumboschialgia. *Modern rheumatology*. 2022; 16 (3): 60–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-60-66.
11. L. Olariu, B. Dumitriu, E. Buse, N. Rosoiu. The "In Vitro" Effect Of Alflutop Product On Some Extracellular Signaling Factors Involved In The Osteoarthritic Pathology Inflammation. *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences* Volume 4, No. 2, 2015, pp. 7–18 ISSN 2285–4177 Online Edition.
 12. L. Olariu, B. Dumitriu, D.M. Ene, A. Pavlov et al. Alflutop Modulates "In Vitro" Relevant Mechanisms of Osteoarthritic Pathology. *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences* Volume 6, No. 1, 2017, pp. 82–99.
 13. E. Buse, B. Dumitriu, L. Olariu, D. Ene et al. Cellular and Molecular Activity of a Standardized Small Sea Fish Extract in an Experimental Model of Primary Human Cartilage Cells. *Romanian Journal of Rheumatology*, vol. 27, No. 1, 2018.
 14. L. Olariu, B. Dumitriu, L. Craciun, E. Buse, et al. The in vitro influence of a pharmaceutically active small sea fish extract on apoptosis and proliferation mechanisms amplified by inflammatory conditions. *Farmacia*, 2018, Vol. 66, 3.
 15. Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и соавт. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. *Клиническая ревматология* № 3, 1995.
Groppa L., Mynzatu I., Karasawa M. et al. The effectiveness of Alflutop in patients with deforming osteoarthritis. *Clinical Rheumatology* No. 3, 1995.
 16. Инструкция по медицинскому применению Алфлутоп. Регистрационный номер П N012210/01 от 26.03.2017.
Instruction for medical use of Alflutop. Registration number P N012210/01 от 26.03.2017.
 17. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 40–46.
Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Sarantseva L.E. Rational pharmacotherapy of comorbid patients with diseases of the musculoskeletal system during the COVID-19 pandemic. *effective pharmacotherapy*. 2021. V. 17. No. 21. P. 40–46.
 18. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А. и соавт. Скелетно-мышечные проявления новой коронавирусной инфекции: фокус на артралгии и миалгии. *Клиницист* 2021; 15 (1–4) k650.
Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A. et al. Musculoskeletal manifestations of novel coronavirus infection: focus on arthralgia and myalgia. *Clinician* 2021; 15 (1–4) d650.
 19. Агасаров Л.Г., Саакян Э.С., Кончугова Т.В. Способ лечения пациентов с пояснично-крестцовой дорсопатией методом локальной стимуляции «Анатомическая дорожка» – Патент на изобретение № 2758988 от 08.11.21. Агасаров Л.Г., Саакян Э.С., Кончугова Т.В. A method for treating patients with lumbosacral dorsopathy using the method of local stimulation 'Anatomical path' – Patent for invention No. 2758988 dated 08.11.21.

Статья поступила / Received 18.08.22
Получена после рецензирования / Revised 29.08.22
Принята к публикации / Accepted 31.08.22

Сведения об авторе

Агасаров Лев Георгиевич, д.м.н., проф., главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии. ORCID: 0000-0001-5218-1163

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

Для переписки: Агасаров Лев Георгиевич. E-mail: lev.agasarov@mail.ru

About author

Agasarov Lev G., DM Sci (habil.), professor, chief researcher of Dept of Physiotherapy and Reflexology. E-mail: lev.agasarov@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5218-1163

National Medical Research Centre of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

For correspondence: Agasarov Lev G. E-mail: lev.agasarov@mail.ru

Для цитирования: Агасаров Л.Г. Оригинальный способ локальной стимуляции при пояснично-крестцовых дорсопатиях. *Медицинский алфавит*. 2022; (21): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-7-10>.

For citation: Agasarov L.G. Original method of local stimulation for lumbosacral dorsopathies. *Medical alphabet*. 2022; (21): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-7-10>.





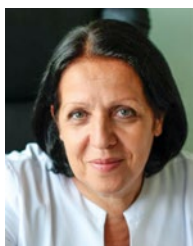
Д. А. Сычев



О. Д. Остроумова



М. С. Черняева



С. В. Исмаилова



Н. В. Шахгильдян

Лекарственно-индуцированное снохождение

Д. А. Сычев¹, О. Д. Остроумова^{1,2}, М. С. Черняева^{3,4}, С. В. Исмаилова³,
Н. В. Шахгильдян⁵

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы»

⁴ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

⁵Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

РЕЗЮМЕ

Снохождение (сомнамбулизм, лунатизм) является формой парасомнии, связанной с медленным сном, которая характеризуется наличием повторяющихся эпизодов сон-конгруэнтных простых или сложных поведенческих проявлений при пробуждении из медленной фазы сна. Причины снохождения включают повышенную возбудимость в фазе медленного сна, депривацию сна, снижение выраженности процессов торможения на фоне дефектов ГАМК-ергических тормозных влияний и подавления холинергической нейрональной активации. Во взрослом возрасте сомнамбулизм носит злокачественный характер и может привести к различным неблагоприятным последствиям. Некоторые из лекарственных средств (ЛС) могут стать причиной развития снохождения, кроме того, в ряде случаев ЛС, которые используются для лечения этого состояния, сами могут провоцировать снохождение, такие состояния называют лекарственно-индуцированным (ЛИ) снохождением. К настоящему моменту верифицировано около 30 ЛС, применение которых ассоциировано с возникновением снохождения, – в первую очередь агонисты бензодиазепиновых рецепторов, атипичные нейролептики, антидепрессанты и другие серотонинергические средства, а также β-адреноблокаторы. Факторы риска развития ЛИ снохождения включают наличие эпизодов снохождения в анамнезе, совместное применение двух и более ЛС, которые могут спровоцировать его развитие, совместное употребление потенциальных препаратов – индукторов с алкоголем. Лечение включает отмену препарата-индуктора, когнитивно-поведенческую психотерапию и психофармакотерапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: снохождение, парасомния, лекарственно-индуцированное, нежелательные лекарственные реакции, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, атипичные нейролептики, антидепрессанты, β-адреноблокаторы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Medication induced sleepwalking

D. A. Sychev¹, O. D. Ostroumova^{1,2}, M. S. Cherniaeva^{3,4}, S. V. Ismailova³, N. V. Shakhgildian⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Hospital for Veterans of Wars No. 2, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

⁵Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University
n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

SUMMARY

Sleepwalking (somnambulism, noctambulism) is a form of parasomnia associated with non-REM sleep, which is characterized by the presence of recurring episodes of sleep-congruent simple or complex behavioral manifestations upon awakening from non-REM sleep. Causes of sleepwalking include increased excitability during non-REM sleep, sleep deprivation, a decrease in the severity of inhibitory processes against the background of defects in GABAergic inhibitory influences and suppression of cholinergic neuronal activation. In adulthood, somnambulism is malignant in nature, and can lead to various adverse consequences. Some of the drugs can cause the development of sleepwalking, in addition, in some cases, the drugs that are used to treat this condition can themselves provoke sleepwalking, such conditions are called drug-induced (DI) sleepwalking. To date, about 30 drugs have been verified, the use of which is associated with the occurrence of sleepwalking, primarily benzodiazepine receptor agonists, atypical antipsychotics, antidepressants and other serotonergic drugs, as well as β-blockers. Risk factors for the development of DI sleepwalking include a history of sleepwalking episodes, the combined use of 2 or more drugs that can provoke its development, and the combined use of potential inducer drugs with alcohol. Treatment includes withdrawal of the inducer drug, cognitive behavioral therapy, and psychopharmacotherapy.

KEYWORDS: sleepwalking, somnambulism, noctambulism, parasomnia, drug-induced, adverse drug reactions, benzodiazepine receptor agonists, atypical antipsychotics, antidepressants, β-blockers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Снохождение (сомнамбулизм, *лунатизм*) характеризуется наличием повторяющихся эпизодов комплексного поведения при пробуждении из медленного сна, проявляющихся двигательной активностью, сочетающейся с частичным или полным нарушением сознания и способности связно мыслить [1].

Снохождение является формой парасомнии, связанной с медленным сном (non-rapid eye movement, NREM), которая характеризуется наличием у человека повторяющихся эпизодов сон-конгруэнтных простых или сложных поведенческих проявлений при пробуждении из медленной фазы сна [2, 3]. К этим реакциям относят двигательную активность, которая сочетается с полным или частичным нарушением восприятия окружающей среды и способности четко мыслить, планировать, ориентироваться в ситуации [3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the Fifth Edition, DSM-5) сомнамбулизм классифицируется как психическое заболевание [4].

Зачастую эпизод снохождения развивается в первой половине ночи, когда наиболее высока представленность глубоких (третьей и четвертой) стадий медленного сна [1].

Начинается снохождение обычно в возрасте 4–8 лет, частота и выраженность эпизодов достигают пика в период 8–12 лет, после чего наблюдается быстрое улучшение [1]. У мальчиков и девочек это расстройство встречается одинаково часто. Пожизненная распространенность снохождения составляет 18,3–29,2% [1]. Среди взрослых распространенность этой формы парасомнии составляет 4,3% [1]. Снохождение нередко сочетается с другими расстройствами сна – синдромом сонного опьянения, ночными страхами или бруксизмом [5]. Снохождение, возникшее в первый раз, во взрослом возрасте встречается относительно редко [5]. Причинами снохождения у взрослых могут быть некоторые неврологические заболевания (например, болезнь Паркинсона [6]) или факторы внешней среды [5].

Во взрослом возрасте сомнамбулизм носит злокачественный характер и может привести к различным неблагоприятным травматическим последствиям (травматизации самого пациента, страдающего снохождением, травматизации посторонних людей), насильственным действиям (сексуальные приставания, покушение на убийство) по отношению к окружающим людям, живущим с пациентом [7], в некоторых случаях снохождение может приводить к смертельному исходу [5, 8–10]. Причины снохождения в настоящее время неизвестны [1, 2]. Считается, что сомнамбулизм: 1) вызывается внутренней аномалией в медленно-волновой фазе сна, отсутствием непрерывности сна NREM; 2) является расстройством вегетативных и моторных возбуждений (изменения в дельта-ритме), которые подталкивают пациентов к неполному бодрствованию [2]. Имеются некоторые данные о генетической предрасположенности к сомнамбулизму у некоторых людей [1, 3].

Хотя не существует научно обоснованных методов лечения снохождения, для коррекции этого состояния используются целый ряд лекарственных средств (ЛС), включая антихолинэргические, противосудорожные средства, нейролеп-

тики, бензодиазепины, мелатонин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и барбитураты [4]. Однако некоторые из этих ЛС сами могут спровоцировать снохождение, в таком случае его называют лекарственно-индуцированным (ЛИ) [5, 11]. Сообщения о случаях ЛИ снохождения появлялись на протяжении последних четырех десятилетий [5]. К настоящему моменту верифицировано около 30 ЛС, применение которых ассоциировано с возникновением снохождения [5]. В основном это препараты следующих классов [5]: агонисты бензодиазепиновых рецепторов, атипичные нейролептики, антидепрессанты и другие серотонинергические средства, а также β -адреноблокаторы. В большинстве публикаций сообщалось о взрослых пациентах с эпизодами снохождения в анамнезе. Наиболее убедительные доказательства о наличии причинно-следственной связи между приемом ЛС и возникновением снохождения имеются в отношении золпидема и, хотя и несколько меньше, агонистов бензодиазепиновых рецепторов и модуляторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (как по количеству, так и по качеству исследований) [5]. Доказательства в отношении других ЛС получены из описания ограниченного количества клинических случаев, что препятствует установлению причинно-следственных связей. Отдельные ЛС, применение которых ассоциировано с возникновением ЛИ снохождения, возможные патофизиологические механизмы его развития, а также уровень доказательности суммированы в таблице 1 [4, 5, 11–14].

Уровень доказательности [12]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и (или) постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных случаев или серии случаев.

Эпидемиология

В научной литературе имеется более 60 публикаций, описывающих ЛИ-снохождение. Почти все они являются описанием конкретных клинических случаев. Исследования, посвященные вопросу ЛИ-снохождения, имеются лишь у золпидема [4], поэтому распространенность ЛИ-снохождения определить в настоящее время не представляется возможным. Частота ЛИ-снохождения, ассоциированного с применением золпидема, в трех исследованиях, в которых она была изучена, составляла 0,25, 1,04 и 2,2% [4]. Для оценки распространенности ЛИ-снохождения в целом, а также ее частоты на фоне приема других ЛС требуется проведение дальнейших научных исследований.

Патофизиологические механизмы

Причины развития снохождения неизвестны. Существует теория диссоциативных состояний М. Mahowald (2001), объясняющая возникновение некоторых парасомний [1]. Согласно данной теории, принципиально отличающимися функциональными состояниями, в которых может пребывать человек, являются бодрствование, медленный сон и быстрый сон [1]. Каждое из этих состояний представлено уникальным набором нейрофизиологических и биохимических маркеров,

Группа ЛС / ЛС	Частота	Механизм (–ы)	Уровень доказательности
Снотворные и седативные средства			
Z-снотворные			
Залеплон	Нет данных	Неизвестен. Предполагается модуляция активности ГАМК рецепторов и ГАМК-ергической нейротрансмиссии	С
Золпидем	0,25–2,20%	Неизвестен. Предполагаются модуляция активности ГАМК-рецепторов и ГАМК-ергической нейротрансмиссии, лекарственное взаимодействие с другими нейротропными препаратами	А (дети) В (взрослые)
Зопиклон	Нет данных	Неизвестен. Предполагается: модуляция активности ГАМК-рецепторов и ГАМК-ергической нейротрансмиссии	С
Прочие снотворные и седативные средства			
Метаквалон*	Нет данных	Неизвестен. Предполагается повышение активности ГАМК рецепторов	С
Натрия оксibuтират	Нет данных	Неизвестен. Предполагается: модуляция ГАМК-ергической активности, поскольку промежуточный продукт метаболизма гамма-гидроксибутират также является метаболитом ГАМК и может выступать в роли нейротрансмиттера	С
Суворексант	Нет данных	Неизвестен. Возможно, имеет значение блокада рецепторов орексина (орексин участвует в регуляции циклов сон/бодрствование)	С
Хлоралдидрат	Нет данных	Неизвестен. Предполагается повышение активности ГАМК-рецепторов	С
Противоэпилептические средства			
Топирамат	Нет данных	Неизвестен. Вероятно, играет роль повышение ГАМК-ергической активности через влияние на различные типы бензодиазепиновых рецепторов с блокадой кальциевых (натриевых) каналов	С
Противопаркинсонические средства			
Бромокриптин + лизурид	Нет данных	Точно не установлен. Предполагается влияние препаратов на серотонинергические и β-адренергические нейротрансмиттерные системы, не исключается также значимость дофаминергического эффекта препаратов	С
Антидепрессанты			
Трициклические антидепрессанты			
Амитриптилин	Нет данных	Точно не известен. Предполагаются антихолинергическое действие препарата, ингибирование активности транспортеров моноаминов, а также повышение концентрации серотонина в синаптической щели	С
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина			
Пароксетин	Нет данных	Точно не установлен. Предполагается нарушение нормальной физиологии сна в силу кумуляции серотонина в ЦНС	С
Сертралин	Нет данных		С
Флуоксетин	Нет данных		С
Ингибиторы обратного захвата норадреналина			
Ребоксетин	Нет данных	Точно не установлен. Не исключается роль нарушения баланса норадреналина и слабовыраженного влияния на серотонинергическую систему	С
Атипичные антидепрессанты			
Бупропион	Нет данных	Неизвестен. Возможно, имеют значение накопление дофамина и норадреналина в синапсах и блокада никотиновых холинергических рецепторов	С
Миртазапин	Нет данных	Точно не установлен. Не исключается роль нарушения баланса норадреналина и серотонина в ЦНС	С
Антипсихотики (нейролептики)			
Атипичные антипсихотики (нейролептики)			
Арипипразол	Нет данных	Неизвестен. Возможно, имеет значение модуляция активности серотониновых рецепторов в ЦНС	С
Кветиапин	Нет данных		С
Оланзапин	Нет данных		С
Рisperидон	Нет данных		С
Типичные антипсихотики (нейролептики)			
Перфеназин	Нет данных	Неизвестен. Возможно, имеет значение антагонизм препаратов в отношении рецепторов дофамина и модуляция активности прочих нейротрансмиттерных систем	С
Тиоридазин	Нет данных		С
Хлорпротиксен	Нет данных		С
Нормотимики			
Препараты лития	Нет данных	Неизвестен. Возможно, имеет значение влияние препарата на серотонин- и дофаминергическую системы	С
β-адреноблокаторы			
Метопролол	Нет данных	Точно не установлен. Возможно, имеет значение модуляция активности адреналина и норадреналина на фоне блокады β-адренорецепторов, поскольку данные нейротрансмиттеры принимают участие в регуляции сна и пробуждения	С
Пропранолол	Нет данных		С
Другие ЛС			
Варениклин	Нет данных	Неизвестен. Не исключается роль антихолинергического эффекта, связанного с блокадой никотиновых рецепторов	С
Метилфенидат*	Нет данных	Неизвестен	С
Монтелукаст	Нет данных	Неизвестен	С
Ципрофлоксацин	Нет данных	Точно не установлен. Вероятно, влияние препарата на уровень ГАМК и серотонина в ЦНС	С

Примечания: ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, ЛС – лекарственное (-ые) средство (-а), ЦНС – центральная нервная система;

* – на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ.

результатом чего является характерное для сна поведение, которое мы считаем нормальным. При быстрых переходах из одного состояния в другое возможно смешивание феноменов, характерных для других функциональных состояний [1]. В детском возрасте эта вероятность выше, так как механизмы управления чередованием функциональных состояний еще недостаточно зрелые. Наиболее часто это происходит в случае снохождения, когда характерная для бодрствования электрофизиологическая, а затем и поведенческая картина возникает в период наиболее глубокого медленного сна (в третьей или четвертой стадиях) [1]. Эта теория подкрепляется новыми экспериментальными данными, полученными на животных, о возможности «локального сна» в отдельных зонах коры мозга, в то время как другие зоны продолжают бодрствовать [1].

Нейробиологические процессы, лежащие в основе снохождения

У пациентов, страдающих снохождением, обычно наблюдаются более частые прерывания типичного хода нейрофизиологии сна в его медленную фазу и снижение интенсивности медленных волн во время ранних циклов сна [4]. В одном исследовании было показано, что у пациентов со снохождением звуковая стимуляция в фазу медленного сна сопровождалась возбуждением ЦНС в большем проценте случаев (при сохраненном пороге возбуждения) по сравнению с лицами, не имеющими данного нарушения сна [4]. Кроме того, непосредственно перед эпизодом снохождения у пациентов отмечались повышение как низко-, так и высокочастотной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и более активная генерация медленных волн непосредственно перед эпизодом снохождения, а после подобного эпизода возрастала доля дельта-волн [4]. В совокупности такие данные позволяют предположить, что одной из основных нейрофизиологических особенностей при феномене снохождения является повышенная возбудимость в фазу медленного сна [5].

В дополнение к этому, у пациентов со снохождением на фоне депривации сна не наблюдается типичного увеличения частоты и глубины фазы медленного сна [4]. Более того, продолжительные периоды депривации сна (превышающие 24 часа), наоборот, являлись индукторами эпизодов снохождения, и в такой ситуации они становились более выраженными и сложными по своей структуре [4]. Опираясь на указанные факты, можно говорить о том, что процессы, на которые влияет депривация сна, могут действовать по принципу обратной связи на феномен снохождения, способствуя его дальнейшему развитию и эволюционированию у предрасположенных лиц. Как известно, депривация сна приводит к избыточно выраженной возбудимости вегетативной нервной системы в ответ на те или иные стимулы, а также угнетению механизмов ингибирующего контроля активации нервной системы [4]. Имеются данные о том, что у пациентов со снохождением, в сравнении со здоровыми лицами, на фоне депривации сна снижается перфузия в нижней височной извилине, области мозга, связанной с тормозными реакциями [4]. Это подтверждается также нарушением у пациентов со снохождением тормозного контроля при пробуждении после депривации сна [4]. В дополнение к этому, при исследовании посредством транскраниальной магнитной стимуляции возбудимости моторной коры во время бодрствования у больных со снохождением, по сравнению со здоровыми

лицами, было обнаружено снижение выраженности процессов торможения ввиду дефектов ГАМК-ергических тормозных влияний и подавления холинергической нейрональной активации [4]. Такой характер активности нервной системы позволяет отчасти объяснить повышенную двигательную активность, сочетающуюся с трудностями пробуждения при феномене снохождения.

Лекарственно-индуцированные эффекты на нейробиологические процессы, предрасполагающие к снохождению

Представленные нейробиологические механизмы, лежащие в основе снохождения, с одной стороны, важны для разработки медикаментозных стратегий терапии данного нарушения, а с другой – позволяют понять фундаментальные процессы, на которых базируется развитие ЛИ-снохождения [5].

Например, предполагается, что препараты с седативным эффектом уменьшают продолжительность фазы медленного сна, тем самым ограничивая возможность возникновения снохождения, поскольку это нарушение возникает, как было указано выше, именно в эти фазы [5]. Бензодиазепины потенцируют в ЦНС эффекты тормозного нейромедиатора ГАМК, что обуславливает их анксиолитическое, седативное, снотворное, миорелаксирующее и противосудорожное действие, также это приводит к сокращению продолжительности фазы медленного сна и уменьшает риск развития эпизодов снохождения [4]. Как предполагается, антидепрессанты также снижают риски снохождения либо благодаря своим анксиолитическим свойствам, либо ввиду подавления эпизодов частичного возбуждения, характерного для пациентов с рассматриваемым нарушением [4]. В свою очередь, для нейтрализации предполагаемого холинергического механизма, лежащего в основе снохождения, могут применяться антихолинергические ЛС. Наконец считается, что и антипсихотики, угнетая фазу медленноволнового сна, также снижают вероятность возникновения снохождения [4].

Однако ЛС могут не только купировать эпизоды снохождения, но и индуцировать их [5]. Описания клинических случаев ЛИ-снохождения стали появляться в литературе в течение последних четырех десятилетий, а недавно (в 2018 году) они были проанализированы в систематическом обзоре [5].

Предполагаемые патофизиологические механизмы, опосредующие лекарственно-индуцированное снохождение

Имеющиеся литературные данные позволяют говорить о важной роли в развитии ЛИ-снохождения изменения функционирования нейротрансмиттерных систем, ответственных за регуляцию поведенческих реакций, в частности повышение активности ГАМК и ее рецепторов [5]. Это согласуется с данными о нарушении ГАМК-ергического торможения нейронов и снижении холинергической нейротрансмиссии в моторной коре в период бодрствования у пациентов со снохождением, а также об активации области поясной извилины непосредственно перед эпизодом снохождения [4]. Аналогичным образом, согласно данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (КТ), полученным в ходе эпизода снохождения у пациента подросткового возраста, можно говорить о роли сочетанной активации моторных областей

поясной извилины и мозжечка и угнетении лобно-теменных зон [4]. Имеется мнение, что в снохождении имеет значение дисбаланс процессов, ассоциированных со сном, в разных областях головного мозга, а также может иметь значение нейрональная активность, взаимосвязанная со сном и бодрствованием, которая распределена в различных областях коры на протяжении всего периода сна [4].

Вместе с тем не исключается роль и возможного неизвестного на сегодняшний день фактора, воздействующего на этот характерный локализованный паттерн активности мозга во сне и ведущего к возникновению снохождения [5]. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение клеточных нейрофизиологических процессов, лежащих в основе сна по топическому принципу на уровне ЦНС. И лишь после их всестороннего исследования можно будет говорить о потенциальном влиянии ЛС, индуцирующих снохождение.

Особенная предрасположенность некоторых людей к снохождению, возможно, ввиду вышеописанных процессов, дополнительно подтверждается и более выраженным угнетением у них механизмов тормозного контроля в условиях депривации сна [5]. На фоне депривации сна больные со снохождением не только демонстрируют снижение результатов в когнитивных тестах (например, в тесте Струпа и тестах на устойчивость внимания), у них имеет место угнетение областей мозга, ответственных за тормозные процессы [4]. Нарушение механизмов тормозного контроля, усугубляемого депривацией сна, представляется довольно интересной и логичной гипотезой с точки зрения концепции локализованных (топических) паттернов сна и бодрствования в ЦНС. Такая теория хорошо согласуется с изменением активности ГАМК в результате действия ЛС, а также соотносится с ЛИ-дефектами в прочих нейромедиаторных системах, важных в аспекте поведенческих реакций (например, в серотонинергической системе) [4]. Здесь следует отметить, что нейротрансмиттерные процессы, опосредованные серотонином, в целом ассоциируются с повышенной двигательной активностью в период сна [4].

Факторы риска

Факторы риска ЛИ-снохождения в настоящее время не установлены, так как эта проблема начала активно изучаться только в последние годы [5]. К тому же, как уже было упомянуто выше, абсолютное количество публикаций, посвященных данной проблеме, представляют собой описание отдельных клинических случаев. Тем не менее предпринимаются попытки выделить факторов риска возникновения ЛИ-снохождения, среди них особое внимание уделяется наличию у больного эпизодов снохождения в анамнезе или в семейном анамнезе, совместному применению двух и более ЛС, которые могут спровоцировать его развитие, лекарственному взаимодействию, совместному употреблению потенциальных препаратов – индукторов с алкоголем (например, зопиклон) [5].

Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика

Клиническая картина

Чаще всего эпизод снохождения происходит в первой половине ночи, когда со стороны структуры сна максимально преобладают глубокие стадии (третья и четвертая) медленного

сна [1]. Сомнамбулическое поведение может быть обыденным, стереотипным (человек может присесть в кровати, встать ногами на кровать, что-то говорить [бормотать], прыгать на кровати, кататься по кровати, может встать с кровати). Также может быть сложным (может, например, одеваться, готовить еду) [1, 2]. Если это ребенок, он может пойти взять игрушку и играть в нее. Если взрослый, то он может взять какую-то вещь и смотреть на нее, прижимать к себе, сесть в машину, завести ее и поехать, может выходить из комнаты, квартиры, открывать двери и окна, что увеличивает риски травматизации [1, 2]. К опасным формам поведения при сомнамбулизме относят падение с высокой точки, выход из дома, нападение на другого человека, находящегося в пределах близости, прохождение в стеклянную дверь или окна. Пациенты не чувствуют боли и не знают, что получили травму, пока не проснутся. На обращенную речь пациент в этом состоянии человек чаще всего не реагирует (не отвечает), говорит невпопад, но может и давать правильные ответы (так называемое рапортное сноговорение [1, 2]. В большинстве случаев действия во время эпизода носят бессмысленный характер [1, 2]. Эпизод заканчивается самопроизвольно: пациент возвращается в постель или укладывается спать в другом месте (ванна, коврик у двери, кухня). Эпизоды могут длиться от нескольких секунд до 30 минут и более [4].

При попытке разбудить пациента во время эпизода снохождения он может оказать сопротивление, вплоть до агрессии, после пробуждения сохраняются конфузионное состояние и дезориентация [1]. Важной характеристикой снохождения является отсутствие наутро воспоминаний о случившемся [1, 2]. Нет связи приступа и с содержанием сновидений [1, 2]. Однако существует доля пациентов, которые помнят конкретные элементы эпизодов снохождения: 61 % пациентов сообщают, что иногда запоминают свое специфическое ночное поведение, 74 % пациентов сообщают, что помнят эмоции (страх, гнев, разочарование, беспомощность), которые испытывали во время эпизодов снохождения [2]. Таким образом, многие пациенты могут вспомнить хотя бы отдельные моменты эпизода после пробуждения, и, следовательно, предполагается, что полная амнезия на события не всегда встречается у взрослых пациентов [2]. Не наблюдается связи приступа с характером сновидений [7].

Сомнамбулизм, который возник у взрослых *de novo* (взрослый сомнамбулизм), сопровождается более сложным поведением, ретроградной амнезией, спутанным сознанием, ненормальным сексуальным поведением, связанным со сном. Взрослому сомнамбулизму свойственны риски получения серьезных травм как для спящего, так и для партнера по кровати или других лиц [4].

Также пациенты могут предъявлять жалобы на чрезмерную дневную сонливость, которая в ряде случаев влияет на качество жизни и социальную активность пациента. Кроме того, снохождение часто сопровождается и другими нарушениями сна – бруксизмом, ночными кошмарами, расстройствами дыхания во сне и движений во сне [16].

Диагностика

Критерии диагностики снохождения [1, 17]

A. Выполняются клинические критерии парасомний из группы расстройств пробуждения.

- В. Пробуждение сопровождается хождением или другими видами комплексного поведения вне постели.

Критерии расстройства пробуждения

- А. Имеются повторяющиеся эпизоды неполного пробуждения ото сна.
- В. При попытке вступить в контакт с человеком во время этих эпизодов отклик отсутствует или несоответствующий.
- С. Во время эпизода у пациента отсутствует осознание или сновидение.
- Д. Имеет место полная или частичная амнезия эпизода наутро.
- Е. Это нарушение нельзя объяснить наличием другого расстройства сна, психическим заболеванием, приемом лекарственных или других препаратов.

Общие критерии снохождения (American Academy of Sleep Medicine [16]) включают (требуется наличие всех ниже приведенных критериев):

- наличие у пациента повторяющихся эпизодов неполного пробуждения ото сна;
- при попытках вступить во взаимодействие с пациентом во время эпизодов сомнамбулизма эмоциональный отклик отсутствует или не соответствует контексту;
- во время эпизода сомнамбулизма у пациента отсутствует осознание происходящего, сновидения;
- могут присутствовать изменения в эмоциональном состоянии при пробуждении от эпизода;
- наличие неуместного или бессмысленного поведения, опасного или потенциально опасного поведения во время эпизода;
- ночные пробуждения сопровождаются хождением или другими формами поведения пациента в кровати;
- на утро у пациента присутствует полная или частичная амнезия перенесенного эпизода снохождения;
- симптомы нельзя объяснить наличием у пациента других нарушений сна, психических, неврологических расстройств, приемом ЛС и НР ЛС.

В основном диагностика строится на изучении поведенческого рисунка эпизода снохождения, зафиксированного родственниками пациента. Применяется шкала оценки парасомниальных форм поведения Paris Arousal Disorders Severity Scale (PADSS), которая оценивает их частоту от 2 до 7 ночей, проявления и последствия; фиксируются нарушение сна, травмы, усталость и психологические последствия [18]. В ходе сбора анамнеза оценивается наличие расстройств настроения при помощи шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), прием психотропных препаратов, так как отмечено, что прием стимуляторов, препаратов лития, антидепрессантов, нейролептиков влияет на эпизоды сомнамбулизма [2, 5]. Оценивается наличие полипрагмазии и нежелательных реакций от приема антибиотиков, противоэpileптических препаратов [2, 5]. Применяются шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) для оценки дневной сонливости, индекс выраженности бессонницы (Insomnia Severity Index, ISI) для исключения (выявления) инсомнии, удовлетворенность качеством жизни оценивается

с помощью краткого опросника по качеству жизни из 36 пунктов (Short Form Health Survey, SF-36) [2]. Отдельно рекомендуется уделять внимание оценке насильственного поведения (физическое, агрессивное или потенциально опасное поведение для пациента и его родственников), боли во время эпизодов парасомнии [2, 19, 20].

Для постановки диагноза снохождения, кроме собственно хождения во время сна, требуется подтвердить наличие нарушенного сознания или способности связно мыслить [1]. Кроме того, требуется, чтобы в это время имел место один из следующих симптомов: трудности при попытке пробудить пациента, спутанность его мыслей во время пробуждения, полная или частичная амнезия эпизода, наличие привычной активности в непривычное время, опасное или потенциально опасное поведение [1]. Если снохождение является проявлением другого расстройства сна или оно является ЛИ, ставится диагноз другой формы парасомнии [1].

Полисомнографическое исследование у пациентов со снохождением может демонстрировать высокую представленность дельта-сна, спектральный анализ ЭЭГ во время сна – высокую мощность дельта-ритма [1]. Однако проводить полисомнографическое исследование с регистрацией показателей сна обычно для подтверждения диагноза снохождения не требуется. Во время приступа можно зарегистрировать лишь множественные артефакты на электроэнцефалограмме и признаки вегетативной активации (учащение пульса, дыхания и т.д.), возникающие в третьей или четвертой стадиях медленного сна [1]. Тем не менее следует всегда учитывать возможность развития во время сна похожего по картине эпилептического припадка – височного автоматизма [1].

Лечение

Главным в лечении ЛИ-снохождения является отмена препарата-индуктора [2, 11, 12]. Если же это по каким-то причинам невозможно, следует рассмотреть вопрос о снижении его дозы [2, 11, 12].

Клинические рекомендации по лечению снохождения в настоящее время отсутствуют. Лечение носит комплексный характер, включающий в себя когнитивно-поведенческую психотерапию и, при необходимости, психофармакотерапию [2].

Немедикаментозное лечение

Главной опасностью снохождений является возможность самотравматизации [1, 2]. Поэтому необходимо обеспечить безопасное окружение сна: исключение стеклянных дверей, бьющихся напольных предметов, ограничить возможности выхода на балкон или открывания окон [1, 2]. Обсуждается режим сна: достаточное ли количество сна получает пациент, ложится ли в постель вовремя [1, 2]. Перед сном следует исключить употребление стимулирующих напитков и продуктов (кофе, кока-кола, шоколад и др.) [1]. Лишения сна необходимо избегать [2]. Следует обратить внимание на то, чтобы у пациента со снохождением была возможность возвращаться в кровать [2]. *Запланированный дневной сон* может уменьшить глубину ночного сна и уменьшить

количество пробуждений [2]. Однако в настоящее время отсутствуют исследования по эффективности подобной тактики немедикаментозного лечения [2].

Когнитивная терапия направлена на поиск психологических конфликтов пациента, усиление чувства контроля над эпизодами снохождения [2]. При наличии насильственных форм поведения при эпизодах сомнамбулизма пациентов обучают поведенческим техникам управления импульсивной агрессией, рекомендуют воздержаться от алкоголя и наркотических средств, которые усугубляют импульсивность [2, 7, 19, 21]. В лечении снохождения применяется также гипнотерапия [2, 7].

Медикаментозная терапия

В случае высокой частоты возникновения эпизодов снохождения и их интенсивности назначается курс лечения бензодиазепинами (клоназепам [0,25–2,00 мг], нитразепам [1,25–5,00 мг]), продолжительностью 1–3 недели; препарат следует принимать за час перед сном с целью достижения максимальной концентрации ЛС в крови в первой половине ночи [1]. Препараты этой группы уменьшают возбуждение, тревогу, подавляют медленный сон, но не всегда адекватно контролируют снохождение. Для лечения снохождения также применяются трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и ГАМК-эргический ноотропный препарат аминокислоты, хотя их эффективность не доказана [1].

Профилактика

Основным направлением профилактики ЛИ-снохождения, как и других ЛИЗ, является отказ от назначения ЛС, применение которых ассоциировано с повышенным риском его возникновения [11, 12], особенно у пациентов, у которых в анамнезе уже имелись эпизоды снохождения, даже в детском возрасте. Если же это невозможно, пациент и его родственники должны быть проинформированы о наличии у препарата подобной НР и проинструктированы о том, что в случае возникновения снохождения они должны незамедлительно связаться с лечащим врачом [12]. К профилактическим мероприятиям снохождения в целом, в том числе ЛИ-снохождения, относят соблюдение

гигиены сна [2]: пациент должен иметь достаточное количество сна, ложиться в кровать вовремя и т.д. Перед сном рекомендуется исключить психические перегрузки и прием стимулирующих веществ (кофе, шоколад, кока-кола и др.) [1, 2].

Список литературы / References

1. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 256 с. Poluektov M. G. Diagnosis and treatment of sleep disorders. M.: MEDpress-inform, 2016. 256 p.
2. Мелехин А.И. Сомнамбулизм: обследование и психотерапия. <https://www.b17.ru/article/319222/> Дата обращения: 30.06.2022. Melekhin A. I. Somnambulism: examination and psychotherapy. <https://www.b17.ru/article/319222/> Date of access: 06/30/2022.
3. Erickson J., Vaughn B. V. Non-REM Parasomnia: The Promise of Precision Medicine. *Sleep Med Clin.* 2019; 14 (3): 363–70. DOI: 10.1016/j.jsmc.2019.05.002
4. Stallman H. M., Kohler M. A systematic review of treatments for sleepwalking: 100 years of case studies. *Sleep and Hypnosis.* 2017; 19 (2): 21–9. DOI: 10.5350/Sleep.Hypn.2016.18.0118.
5. Stallman H. M., White J. Medication induced sleepwalking: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2018; 37 (2): 105–13. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.01.005.
6. Poryazova R., Waldvogel D., Bassetti C. L. Sleepwalking in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007; 64 (10): 1524–7. DOI: 10.1001/archneur.64.10.1524.
7. Drakatos P., Marples L., Muza R. NREM parasomnias: a treatment approach based upon a retrospective case series of 512 patients. *Sleep Med.* 2019; 53 (1): 181–8. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.03.021.
8. The Times. News in brief: £1.3m for window fall sleepwalker. London: The Times, 2000. p. 8.
9. New York Times. Badly hurt while sleepwalking. New York: New York Times, 1895. p. 9.
10. de Bruxelles S. Sleepwalker admits killing his wife while 'fighting with intruders' in a nightmare. Available: <https://www.thetimes.co.uk/article/sleepwalker-brian-thomas-admits-killing-wife-while-fighting-intruders-in-nightmare-sv79jzk7lh>. Accessed: 30.06.2022.
11. Jain K. K. Drug-induced Neurological Disorders. 4th Ed. Cham, Switz.: Springer Nature Switzerland AG, 2021. 604 p.
12. Tisdale J. E. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. 1399 p.
13. Najmi A., Siddiqui F., Ray A., Hajar R., Sadasivam B. Risperidone-induced Somnambulism: A Case Report and Brief Review of Literature. *Cureus.* 2020; 12 (3): e7238. DOI: 10.7759/cureus.7238.
14. Chu C. W., Liang C. S. Low-Dose Aripiprazole-Associated Sleepwalking in a Long-Term Zolpidem Treatment Patient with a Depressive Episode: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol.* 2019; 39 (2): 174–5. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001001.
15. Rossi S. Australian medicines handbook [AMH electronic version]. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2015. Available from: <http://amhonline.amh.net.au/> Date accessed: 30.06.2022.
16. Stallman H. M. Assessment and treatment of sleepwalking in clinical practice. *Aust Fam Physician.* 2017; 46 (8): 590–3.
17. Sateia M. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014; 146 (5): 1387–94. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
18. Arnulf I., Zhang B., Uguccioni G. A scale for assessing the severity of arousal disorders. *Sleep.* 2014; 37 (1): 127–36. DOI: 10.5665/sleep.3322.
19. Мелехин А.И. Когнитивно-поведенческая психотерапия нарушений сна. Практическое руководство. М.: Геотар-Медиа, 2020. 494 с. Melekhin A. I. Cognitive-behavioral psychotherapy of sleep disorders. Practical guide. M.: Geotar-Media, 2020. 494 p.
20. Lopez R., Jaussent I., Dauvilliers Y. Pain in Sleepwalking: A Clinical Enigma. *Sleep.* 2015; 1: 38 (11): 1693–8. DOI: 10.5665/sleep.5144.
21. Galbiati A., Rinaldi F., Giora E. Behavioural and Cognitive-Behavioural Treatments of Parasomnias. *Behav Neurol.* 2015; 786928: 1–8. DOI: 10.1155/2015/786928.

Статья поступила / Received 05.09.22

Получена после рецензирования / Revised 07.09.22

Принята к публикации / Accepted 12.09.22

Сведения об авторах

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии¹

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Черняева Марина Сергеевна, к.м.н., врач-гериатр гериатрического отделения № 5³, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины⁴

Исмаилова Светлана Владимировна, врач-психиатр, зав. психосоматическим отделением⁵

Шахгильдян Наталия Васильевна, клинический ординатор по специальности «терапия»⁵

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы»

⁴ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

⁵Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

About authors

Sychev Dmitry A., PhD Med, professor, academician of RAS, head of Dept of Clinical Pharmacology and Therapy¹

Ostroumova Olga D., PhD Med, professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M.S. Vovsi¹, professor at Dept of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Cherniaeva Marina S., PhD Med, Geriatrician of Geriatric Dept No. 5³, associate professor at Dept of Internal Diseases and Preventive Medicine⁴

Ismailova Svetlana V., psychiatrist, head of Psychosomatic Dept⁵

Shakhgildian Natalia V., clinical intern in therapy⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Hospital for Veterans of Wars No. 2, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

⁵Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Черняева М.С., Исмаилова С.В., Шахгильдян Н.В. Лекарственно-индуцированное снохождение. Медицинский алфавит. 2022; (21): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-11-17>.

For citation: Sychev D. A., Ostroumova O. D., Cherniaeva M. S., Ismailova S. V., Shakhgildian N. V. Medication induced sleepwalking. Medical alphabet. 2022; (21): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-11-17>.

Клинико-физиологические аспекты бруксизма и рациональная фармакотерапия



М.Г. Соколова

М.Г. Соколова^{1,2,3}, Д.А. Сотникова¹, Н.С. Сотников¹, О.Ю. Штакельберг¹,
В.Л. Кокоренко¹, А.В. Василенко^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена» Минпросвещения России, Санкт-Петербург



Д.А. Сотникова

РЕЗЮМЕ

Цель. Клинико-нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование пациентов с бруксизмом было проведено для определения функционального состояния периферического и центрального отделов тройничного нерва и обоснования назначения комбинированной терапии.

Материалы и методы. Были обследованы 26 пациентов (14 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 20 до 50 лет с жалобами и типичными неврологическими симптомами бруксизма. Контрольную группу составили 30 добровольцев в возрастном диапазоне от 24 до 35 лет, прошедшие комплексное обследование в рамках диспансеризации, у которых не установлены тяжелые соматические, неврологические или психические заболевания и не имеющие жалоб на нарушение функции жевательных мышц. В исследовании применялись клинико-неврологические, электрофизиологические и нейропсихологические методы диагностики. Количественное сенсорное тестирование выполнялось на аппарате TSA II (Medoc, Израиль), на симметричных участках лица по зонам Зельдера определялись пороги температурной чувствительности по методу Marstok. Диагностика функционального состояния жевательных мышц проводилась с использованием компьютерного нейроэлектрмиографа M-Test DX-Systems и компьютерной системы анализа электромиографических записей. Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе. Для изучения уровня тревоги использовалась шкала Ч.Д. Спилберга в адаптации Ю.А. Ханина (C.D. Spielberger, 2010). Полученные результаты были обработаны с использованием программ Statistica и Microsoft Excel 2015.

Результаты. У пациентов с бруксизмом был выявлен высокий уровень личностной тревоги, который встречался у 73% обследуемых. Исследование порогов холодовой чувствительности на лице у пациентов с бруксизмом выявило более низкий порог холодовой чувствительности в отделах, расположенных латерально, а более высокий порог – в оральных отделах. Электромиография жевательных мышц выявила у пациентов обследуемой группы увеличение периода жевания, снижение жевательного ритма, снижение жевательной эффективности, нерациональное функционирование жевательных мышц различной степени выраженности. Оценка биопотенциалов головного мозга выявила усиление восходящих активирующих влияний неспецифических срединных структур мозга (72%). Полученные данные позволили получить комплексную оценку функционального состояния тройничного нерва у пациентов с бруксизмом и обосновать терапию, направленную как на мышечный аппарат (миорелаксанты), так и на периферические и центральные отделы тройничного нерва (противоэпилептические препараты) в комбинации с препаратом, оказывающим стабилизирующее действие на функциональное состояние нейронов и нормализацию биоэлектрических процессов в ЦНС (корректоры метаболизма).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бруксизм, тревожность, температурная чувствительность, нейрофизиология, электромиография, лечение.

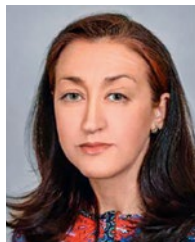
КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Н.С. Сотников



О.Ю. Штакельберг



В.Л. Кокоренко



А.В. Василенко

Clinical and physiological aspects of bruxism and its rational pharmacotherapy

M.G. Sokolova^{1,2,3}, D.A. Sotnikova¹, N.S. Sotnikov¹, O. Yu. Stakelberg¹,
V.L. Kokorenko¹, A.V. Vasilenko²

¹North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³Herzen State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. Clinical-neurophysiological and neuropsychological examination of patients with bruxism was conducted to determine the functional condition of the peripheral and central trigeminal nerve and to justify the combined therapy.

Materials and methods. 26 patients (14 women and 12 men) aged 20 to 50 years with complaints and typical neurological symptoms of bruxism were examined. The control group consisted of 30 volunteers in the age from 24 to 35 years, who underwent a comprehensive examination as part of a medical check-up, who did not have severe somatic, neurological or mental diseases and did not have complaints of impaired function of the masticatory muscles. Clinical and neurological, electrophysiological and neuropsychological diagnostic methods were used in the trial. Quantitative sensory testing was performed using TSA II device (Medoc, Israel), and temperature sensitivity thresholds were determined using the Marstok method on symmetrical facial areas according to the Zelder zones. Diagnostics of the functional condition of the masticatory muscles was carried out using a computer neuroelectromyograph M-Test 'DX-Systems' and a computer system for analyzing

electromyographic records. Electroencephalography (EEG) was performed using 16-channel computer electroencephalography system. C.D. Spielberger scale adapted by Yu. L. Khanin (C.D. Spielberger, 2010) was used to determine the level of anxiety. The results were processed using Statistica and Microsoft Excel 2015 programs.

Results. Patients with bruxism had a high level of personal anxiety, which was found in 73% of the participants. Determination of the thresholds of cold sensitivity on the faces of patients with bruxism showed a lower threshold of cold sensitivity in the lateral parts and a higher threshold in the oral parts. Electromyography of masticatory muscles showed an increase in the duration of mastication period, a decrease in the masticatory rhythm, a decrease in masticatory efficiency, and irrational functioning of the masticatory muscles of varying severity in the patients of the examined group. Assessment of brain biopotentials showed an increase in the ascending activating effects of nonspecific median brain structures (72%). The data obtained helped to obtain a comprehensive assessment of functional condition of the trigeminal nerve in patients with bruxism and to justify pharmaceutical therapy aimed at both the muscular apparatus (muscle relaxants) and the peripheral and central parts of the trigeminal nerve (antiepileptic drugs) in combination with a medicine that has a stabilizing effect on the functional condition of neurons and normalization of bioelectric processes in the central nervous system (correctors of metabolism).

KEYWORDS: bruxism, anxiety, temperature sensitivity, electroneuromyography, neurophysiology, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest

Бруксизм – это непроизвольная активность жевательных мышц в период сна [1]. Данная патология наблюдается у 60 % взрослого населения и связана с повторяющимися сокращениями мышц челюстно-лицевой области [2]. Последствиями бруксизма являются головная боль, боль в области боковых групп зубов, височно-нижне-челюстном суставе, ограниченные движения нижней челюсти, патологическая истираемость зубов, сколы и трещины эмали зубов, а также нарушение сна [3]. Чаще всего бруксизм возникает на фоне неврологических, психических расстройств, после приема лекарственных препаратов или при психоэмоциональном возбуждении [4]. Бруксизм принято считать двигательным расстройством. Выявлено два типа бруксизма: бруксизм во время сна и бруксизм во время бодрствования [5]. Бруксизм возникает вместе с нарушениями сна, а также движениями тела, проблемами с дыханием, повышенной мышечной активностью и нарушениями сердечного ритма. Нарушения сна, сопутствующие бруксизму, включают обструктивное апноэ во сне, парасомнии, синдром беспокойных ног, миоклонус нижней челюсти и нарушения быстрого движения глаз [6].

Этиология бруксизма сложна и непонятна. Известно, что многие факторы риска связаны с психоэмоциональным состоянием пациентов. Тем не менее некоторые вопросы, касающиеся этиологии бруксизма, влияющие на стратегии клинического ведения, остаются нерешенными. Бруксизм может быть первично-идиопатический (без сопутствующих заболеваний) и вторично-ятрогенный (связанный с заболеваниями или вызванный приемом специфических лекарств). Несмотря на различие между бруксизмом во время сна и бодрствования, психологические факторы являются основной причиной этого функционального расстройства жевательных мышц. По мнению ряда авторов, невротизация пациента способствует развитию бруксизма [7]. В исследовании А. Р. Vanderas была обнаружена взаимосвязь между концентрацией катехоламинов в моче и наличием бруксизма у пациента [8]. Было отмечено, что люди с гиперкинетическими расстройствами характеризуются более высокой частотой парасомний, таких как сонливость, ночное недержание мочи, ночные кошмары и страх темноты [9]. Аналогичные результаты были получены в исследовании подростков с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [10]. Генерализованное тревожное

расстройство и социальное тревожное расстройство идентифицируются как наиболее часто связанные с бруксизмом состояния. Однако актуальными остаются вопросы: в какой мере периферические и центральные отделы тройничного нерва, осуществляющие болевую и температурную чувствительность, задействованы в данном патологическом процессе и какие могут быть терапевтические мишени для коррекции непроизвольной активности жевательных мышц у пациентов с бруксизмом.

Цель исследования: провести клинко-нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование пациентов с бруксизмом для определения функционального состояния периферического и центрального отделов тройничного нерва и обоснования назначения комбинированной терапии.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 26 пациентов (14 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 20 до 50 лет, с жалобами и типичными неврологическими симптомами бруксизма. Контрольную группу составили 30 добровольцев в возрастном диапазоне от 24 до 35 лет, прошедшие комплексное обследование в рамках диспансеризации, у которых не установлены тяжелые соматические, неврологические или психические заболевания и не имеющие жалоб на нарушение функции жевательных мышц. В исследовании применялись клинко-неврологические, электрофизиологические и нейропсихологические методы диагностики. Клинко-неврологическое исследование проводилось по общепринятому протоколу (А. А. Михайленко, 2017). Для изучения уровня тревоги использовалась шкала Ч. Д. Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина (C. D. Spielberger, 2010). Вначале производилось тестирование по шкале ситуативной тревожности. Перед началом теста пациенту давалась инструкция: «Прочитайте последовательно каждое из написанных ниже утверждений и с учетом того, как вы чувствуете себя в настоящее время, отметьте цифру в соответствующей графе справа. Старайтесь долго не задумываться над вопросами». Далее оценивался уровень личностной тревожности. Пациенту предлагалась инструкция: «Теперь ваша задача – к каждому утверждению выбрать подходящий ответ в зависимости

от вашего обычного состояния». Оценка результатов тестирования осуществлялась по сумме набранных баллов. Менее 30 баллов – низкий, от 31 до 45 баллов – умеренный, 45 баллов и более – высокий уровень тревоги (И. Г. Малкина-Пых, 2005). Количественное сенсорное тестирование выполнялось на аппарате TSA II (Medoc, Израиль), на симметричных участках лица по зонам Зельдера определялись пороги температурной чувствительности по методу Marstock. Диагностика функционального состояния жевательных мышц проводилась с использованием компьютерного нейроэлектрмиографа M-Test DX-Systems и компьютерной системы анализа электромиографических записей. Проводился анализ следующих показателей: амплитуда сжатия и жевания (мкВ), время биоэлектрической активности (мс), длительность фазы покоя (мс), коэффициент активности жевательных мышц (показатель соотношения процессов возбуждения и торможения в динамическом цикле). Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе, наложение электродов проводилось по международной схеме «10–20» монополярно с референтным электродом. Помимо визуального анализа, осуществлялась компьютерная обработка данных ЭЭГ, которая включала спектральный и когерентный анализ. Анализировали и усредняли 24 свободные от артефактов 4-секундные эпохи ЭЭГ, которые подвергались компьютерной математической обработке методом быстрого преобразования Фурье и расчетом абсолютных и относительных значений спектральной мощности БЭА. Анализировались показатели спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ в целом и в отдельных частотных диапазонах с традиционным делением на дельта (0,5–4,0 Гц), тета (4–7 Гц), альфа (7–13 Гц), бета-1 (14–20 Гц) и бета-2 (20–25 Гц). Картировали мощность каждого ритма в условных единицах (мкВ²). Результаты исследования обрабатывались при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2015 и программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft®, США). Рассчитывались показатели стандартного отклонения (SD) и средней арифметической величины (M). Определение значимости различий между независимыми группами при нормальном распределении выполняли при помощи t-критерия Стьюдента, а в случае ненормального распределения – с использованием непараметрического теста Манна – Уитни. Исследование корреляционной связи при нормальном распределении данных выполнялось при помощи коэффициента Пирсона, при ненормальном распределении – с использованием коэффициента Спирмена. Полученные данные признавались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент неврологического обследования основными жалобами были бруксизм, который сочетался с головной болью (75%), нарушением сна (55%), повышенной утомляемостью (43%), быстрой истощаемостью и снижением работоспособности (25%), головокружением

(15%). Эпизоды бруксизма сопровождались скрежетом (35%) и постукиванием зубов (17%). У трех пациентов отмечались симптомы дневного бруксизма – неконтролируемое сжатие зубов в дневное время. Спазм жевательной мускулатуры провоцировали какая-либо стрессовая ситуация или событие, которое требовало длительного сосредоточения.

Проведенное неврологическое обследование выявило наличие различной неврологической симптоматики. Двигательные расстройства выявлялись у 15% пациентов в виде синдрома легкой пирамидной недостаточности. Синдром пирамидной недостаточности – повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, анизорефлексия. Степень выраженности двигательных нарушений никогда не достигала парезов и ограничивалась лишь рефлекторными расстройствами. У 23% пациентов были выявлены вестибуломожжечковый синдром в виде нарушения тонкой моторики в руках и элементы динамической атаксии, которые сочетались с элементами вестибулопатии (неустойчивость в позе Ромберга и т.д.); 42% пациентов имели симптомы головной боли напряжения; 33% обследованных имели умеренно выраженные проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома в виде приступообразной головной боли с тошнотой, головокружением, повышенной возбудимостью и нарушением сна. Доброкачественное течение гидроцефального синдрома подтверждалось отсутствием застойных изменений на глазном дне. В 57% случаев были выявлены симптомы нарушения регуляции вегетативных функций, в 12% случаев у пациентов отмечались симпатoadреналовые атаки. Были выявлены различные неврозоподобные состояния: акцентуация собственной болезни, неврозоподобные расстройства сна (55%) и поведения (12%). К вегетативным нарушениям в 43% случаях присоединялись астено-невротические расстройства: общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, повышенная психическая истощаемость, метеозависимость. При оценке уровня тревоги по данным шкалы Ч. Д. Спилберга установлено, что у пациентов с бруксизмом в 73% случаев имеет место высокий уровень ситуативной тревожности, а в контрольной группе – у 15%.

Исследование порогов холодовой чувствительности на лице у пациентов с бруксизмом выявило более низкий порог холодовой чувствительности в отделах, расположенных латерально, а более высокий порог – в оральных отделах. Электромиография жевательных мышц выявила у пациентов обследованной группы изменения биоэлектрической активности – имеет место сокращение периода биоэлектрического покоя и замедление перехода жевательных мышц в стадию покоя, при этом жевание происходит преимущественно только на одной из сторон челюсти.

Показатели электромиографии пациентов контрольной группы указывают, что: произвольное жевание характеризуется четким разделением на начало биоэлектрической активности и на период покоя; происхо-

дит рефлекторная смена стороны жевания, что говорит о высокой степени координационной активности жевательных мышц; расслабление мышц представляет собой быстрый переход в состояния покоя.

При проведении сравнительного анализа было выявлено, что у пациентов с бруксизмом имеют место более выраженные изменения биоэлектрической активности жевательных мышц, чем в контрольной группе (см. табл.).

При анализе ЭЭГ-данных пациентов с бруксизмом оценивали наличие и степень выраженности диффузных, локальных и стволовых нарушений биопотенциалов головного мозга. У 33 % пациентов диффузные изменения были незначительными и проявлялись в виде легкой деформации альфа-ритма и регистрации заостренных частых форм ритмов. У 48 % обследованных диффузные изменения на ЭЭГ были легкими и характеризовались деформацией основного ритма и периодическим заострением альфа-ритма с регистрацией единичных деформированных тета-волн. Умеренные диффузные изменения на ЭЭГ отмечались у 18 % и характеризовались не только деформацией альфа-ритма, но и более выраженными заостренными биопотенциалами и появлением высокоамплитудных тета-волн, реже – единичных гамма-волн. В 17 % наблюдений имела место легкая межполушарная асимметрия биопотенциалов, что соответствовало выявленной в неврологическом статусе асимметрии сухожильных и периостальных рефлексов. Со стороны стволовых структур у 17 % больных отмечалось усиление восходящих активирующих влияний неспецифических срединных структур мозга, что проявлялось на ЭЭГ десинхронизированной кривой. У остальных 89 % больных на ЭЭГ отмечалось преобладание влияния синхронизирующих систем ствола мозга. При этом у 69 % пациентов выявлялась ирритация гипоталамических и мезэнцефалических структур, а у 20 % – ирритация диэнцефальных структур.

Обсуждение

Безусловно, что в патогенезе бруксизма задействована система тройничного нерва, который является смешанным черепно-мозговым нервом и является главным чувствительным нервом лица, как обеспечивающим соматическую чувствительность, так и иннервирующим жевательные мышцы. Особенностью строения центрального отдела можно отметить протяженные ядра поверхностной (болевой и тактильной) чувствительности, которые проходят через мост мозга, продолговатый мозг и два верхних шейных сегмента спинного мозга [11]. Жевание представляет собой повторяющуюся двигательную активность, которая, подобно передвижению и дыханию, управляется клеточными сетями центральной нервной системы. Клеточные сети инициируют и поддерживают двигательную активность. Интеграция влияний от сенсорных входов, например от мышечных веретен, суставов, слизистых оболочек и рецепторов пародонта, необходима для контроля и выполнения ритмических сокращений

Таблица
Данные функционального состояния жевательных мышц
пациентов контрольной и обследуемой групп

ЭМГ-показатель	Обследуемая группа, n = 26	Контрольная группа, n = 30	P
Коэффициент активности жевательных мышц	1,55	1,04	< 0,01
Длительность фазы покоя (мс)	269	180	< 0,01
Время биоэлектрической активности (мс)	443	298	< 0,01

жевательных мышц. Активность жевательных мышц является неотъемлемым компонентом кормления, разговора, ротового дыхания и поддержания проходимости дыхательных путей, а также мимики и эмоциональных реакций, связанных с сжиманием челюстей. У людей при приеме пищи активность жевательных мышц связана с повторяющимися жевательными движениями, чередуется между мышцами, поднимающими челюсть, и мышцами, опускающими нижнюю челюсть. Считается, что жевательный центр состоит из двух групп – генератора ритма и генератора пачек. Первый генерирует основной жевательный ритм, в то время как второй адаптирует ритм в соответствии с сенсорными входами, в частности, из ротовой полости, и генерирует пространственно-временной паттерн активности в жевательных мотонейронах, иннервирующих мышцы, так что движение становится подходящим для пищевого комка, его размера, вязкости и температуры.

Заключение

У пациентов с бруксизмом выявленные нейрофизиологические изменения как чувствительной порции тройничного нерва, так и биоэлектрической активности жевательных мышц на фоне ирритативных изменений, по данным ЭЭГ, более выражены в стволовых структурах головного мозга. Необходимо отметить, что ирритативные изменения биопотенциалов срединных структур головного мозга, по нашим данным, – довольно чувствительный показатель, отражающий функциональное состояние ствола мозга на фоне различных патологических процессов [12, 13, 14]. Изменения биопотенциалов коры головного мозга отмечают и другие исследователи у лиц молодого возраста при стресс-индуцированном бруксизме [15]. Это позволяет определить у пациентов с бруксизмом сформировавшуюся патологическую замкнутую самоподдерживающую систему, в которой задействованы как чувствительные, так и двигательные структуры тройничного нерва, сила выраженности которых зависит от степени ирритации структур ствола головного мозга. Чем дольше функционирует патологическое взаимодействие периферических и центральных структур тройничного нерва под формирующим ирритативным влиянием срединных структур ствола, тем больше возникает патологических установок, которые утяжеляют состояние больного, когда присоединяются вторично изменения со стороны зубов и височно-челюстного

аппарата. Патологическая стираемость и повышенная чувствительность зубов, повышение прикуса дают дополнительные афферентные стимулы, а изменение функциональной активности височно-нижнечелюстных суставов приводит как к воздействию на жевательные мышцы, так и, возможно, возникновению болевых стимулов в зоне иннервации чувствительных ветвей тройничного нерва. Все вышеперечисленное указывает на необходимость комплексного подхода в лечении бруксизма. В проведенном исследовании пациентам проводилась комбинированная терапия препаратами следующих групп: миорелаксанты, противоэпилептического действия и нейропротекторы. Было отмечено, что на фоне терапии, проводимой в течение 3 месяцев, все пациенты отметили улучшение общего соматического состояния, 23 пациента перестали испытывать явление бруксизма. По данным ЭМГ-исследования жевательных мышц, у них отмечалось восстановление показателей биоэлектрической активности до результатов контрольной группы. У 3 пациентов сохранялись эпизоды бруксизма, но выраженность их стала реже, отмечено улучшение биоэлектрической активности со стороны жевательных мышц, но наличие у этих пациентов измененного прикуса и высокой степени стираемости зубов требует консультации специалистов стоматологического профиля.

Список литературы / References

1. Bulanda S., Ilczuk-Rypuła D., Nitecka-Buchta A. Sleep Bruxism in Children: Etiology, Diagnosis, and Treatment – A Literature Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021. Vol. 18. P. 9544. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189544>
2. Sierpinski T., Kuc J., Golebiewska M. Assessment of masticatory muscle activity and occlusion time in patients with advanced tooth wear. *Arch Oral Biol*. 2015. Vol. 60 (9). P. 1346–55. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.06.006. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26126289.
3. Jongsar C., Hordvik P. A., Berge M. E., Johansson A. K. Sleep bruxism in individuals with and without attrition-type tooth wear: An exploratory matched case-control electromyographic study. *J Dent*. 2015. Vol. 43 (12). P. 1504–10. DOI: 10.1016/j.jdent.2015.10.002. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26455540.
4. Lavigne G. J., Khoury S., Abe S., Yamaguchi T., Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *J Oral Rehabil*. 2008. Vol. 35 (7). P. 76–94. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2008.01881.x. PMID: 18557915.
5. Lobbezoo F., Ahlberg J., Raphael K. G., Wetselaar P., Glaros A. G., Kato T., Santiago V., Winocur E. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil*. 2018. Vol. 45 (11). P. 37–44. DOI: 10.1111/joor.12663. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29926505; PMCID: PMC6287494.
6. Saczuk K., Wilmont P., Pawlak Ł., Łukomska-Szymańska M. Bruxism: Aetiology and diagnostics. A literature review. *Prosthodontics*. 2018. Vol. 68. P. 456–463. DOI: 10.5114/ps/100523.
7. Beddis H., Pemberton M., Davies S. Sleep bruxism: An overview for clinicians. *Br. Dent. J.* 2018. Vol. 225. P. 497–501. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.757.
8. Vanderas A. P., Menenakou M., Kouimtzi T., Papagiannoulis L. Urinary catecholamine levels and bruxism in children. *J Oral Rehabil*. 1999. Vol. 26 (2). P. 3–10. DOI: 10.1046/j.1365-2842.1999.00341.x. PMID: 10080306.
9. Bulanda S., Ilczuk-Rypuła D., Nitecka-Buchta A., Nowak Z. Sleep Bruxism in Children: Etiology, Diagnosis, and Treatment – A Literature Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. Vol. 18. P. 9544–9560. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189544>
10. Oliveira M. T., Bittencourt S. T., Marcon K., Destro S., Pereira J. R. Sleep bruxism and anxiety level in children. *Braz. Oral Res*. 2015. Vol. 29. P. 1–5. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0024.
11. Синельников Р. Д., Синельников Я. Р., Синельников А. Я. Атлас анатомии человека. В 4 томах. 7-е изд., перераб. М.: Новая Волна. 2010. Т. 4. С. 103–104. 312 с. ISBN 9785786402026.
12. Соколова М. Г. Клинико-патогенетическая диагностика неврологических расстройств у подростков с резидуальным поражением ЦНС перинатального генеза. Автореферат дис. канд. мед. наук. СПб.: СПбМАПО. 2004. 155 с. Sokolova M. G. Clinical and pathogenetic diagnosis of neurological disorders in adolescents with residual damage to the central nervous system of perinatal origin. Abstract dis. PhD Med. Sciences. SPb: SPbMAPO. 2004. 155 p.
13. Соколова М. Г. Клинико-физиологические и нейровизуализационные аспекты диагностики резидуально-органических расстройств ЦНС перинатального генеза у подростков. Вестник СПбМАПО. 2010. Т. 2. № 3. С. 16–20. Sokolova M. G. Clinical-physiological and neuroimaging aspects of diagnosing residual-organic CNS disorders of perinatal origin in adolescents. Bulletin of SPbMAPO. 2010. Vol. 2. No. 3. P. 16–20.
14. Соколова М. Г., Привалова М. А., Шавуров В. А., Штакельберг О. Ю., Лопатина Е. В., Пасатская Н. А. Клинико-нейрофизиологические корреляции у пациентов, перенесших COVID-19, и обоснование патогенетической терапии. Медицинский алфавит, «Неврология и психиатрия» 2021. № 36. С. 29–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-7-11 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47417802>
15. Соколова М. Г., Привалова М. А., Шавуров В. А., Штакельберг О. Ю., Лопатина Е. В., Пасатская Н. А., Polyakov Yu. I. Clinical and neurophysiological correlations in post-Covid-19 patients and rationale for pathogenetic therapy. *Medical Alphabet*. 2021; (36): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-7-11>
16. Барулин А. Е., Клаучек С. В., Клаучек А. Е. ЭЭГ-корреляты уровня работоспособности лиц молодого возраста при стресс-индуцированном бруксизме. Медицинский алфавит. 2021; (36): 25–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-25-29>
17. Barulin A. E., Klauček S. V., Klauček A. E. EEG-correlates of work efficiency level among young persons with stress-induced bruxism. *Medical Alphabet*. 2021 (36): 25–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-25-29>

Статья поступила / Received 09.09.22

Получена после рецензирования / Revised 22.09.22

Принята к публикации / Accepted 26.09.22

Сведения об авторах

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова¹, проф. кафедры нейрохирургии², проф. кафедры анатомии и физиологии человека и животных³. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. eLibrary SPIN: 1328-4584. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Сотникова Дария Александровна, студентка V курса лечебного факультета¹. ORCID: 0000-0003-1033-4234

Сотников Никита Сергеевич, студент V курса лечебного факультета¹. ORCID: 0000-0003-4212-2359

Штакельберг Ольга Юрьевна, д.м.н., проф.¹ ORCID: 0000-0002-4499-0873

Кокоренко Виктория Леонидовна, к.м.н., доцент¹. ORCID: 0000-0002-5110-5553

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова¹, доцент кафедры нейрохирургии². ORCID: 0000-0003-0190-3335

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена» Минпросвещения России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соколова Мария Георгиевна. E-mail: sokolova.m08@mail.ru

Для цитирования: Соколова М. Г., Сотникова Д. А., Сотников Н. С., Штакельберг О. Ю., Кокоренко В. Л., Василенко А. В. Клинико-физиологические аспекты бруксизма и рациональная фармакотерапия. Медицинский алфавит. 2022; (21): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-18-22>.

About authors

Sokolova Mariia G., DM Sci (habil.), associate professor, associate professor at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov¹, professor at Dept of Neurosurgery², professor at Dept of Anatomy and Physiology of Human and Animals³. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. eLibrary SPIN: 1328-4584. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Sotnikova Daria A., 5th year student of General Medicine Faculty¹. ORCID: 0000-0003-1033-4234

Sotnikov Nikita S., 5th year student of General Medicine Faculty¹. ORCID: 0000-0003-4212-2359

Stakelberg Olga Yu., DM Sci (habil.), professor¹. ORCID: 0000-0002-4499-0873

Kokorenko Victoria L., PhD Med, associate professor¹. ORCID: 0000-0002-5110-5553

Vasilenko Anna V., PhD Med, assistant at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov¹, associate professor at Dept of Neurosurgery². ORCID: 0000-0003-0190-3335

¹North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Herzen State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Sokolova Maria G. E-mail: sokolova.m08@mail.ru

For citation: Sokolova M. G., Sotnikova D. A., Sotnikov N. S., Stakelberg O. Yu., Kokorenko V. L., Vasilenko A. V. Clinical and physiological aspects of bruxism and its rational pharmacotherapy. *Medical alphabet*. 2022; (21): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-18-22>.



Актуальные вопросы лечения нейротрофических осложнений у больных лепрой

Е. И. Шац, А. В. Сароянц, В. З. Наумов



Е. И. Шац



А. В. Сароянц



В. З. Наумов

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Астрахань

РЕЗЮМЕ

Несмотря на достигнутые за последние годы значительные успехи в терапии лепры, лечение осложнений лепрозного процесса остается актуальной и сложной задачей для клиницистов и исследователей. В статье представлены современные данные литературы, посвященные вопросам лечения и профилактики нейротрофических осложнений у больных лепрой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лепра, невриты, нейротрофические язвы, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Влияние социальной и медицинской реабилитации на повышение качества жизни больных лепрой».

Actual issues of treatment of neurotrophic complications in leprosy patients

E. I. Shatz, L. V. Saroyants, V. Z. Naumov

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Despite significant advances in the treatment of leprosy in recent years, the treatment of complications of the leprosy process remains an urgent and challenging task for clinicians and researchers. The article presents modern literature data on the treatment and prevention of neurotrophic complications of leprosy patients.

KEYWORDS: leprosy, neuritis, neurotrophic ulcers, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of Russia 'The impact of social and medical rehabilitation on improving the quality of life of patients with leprosy'.

Лепра (проказа, болезнь Хансена) – хроническое инфекционное заболевание из группы микобактериозов, характеризующееся в основном поражением производных эктодермы (кожные покровы, слизистые оболочки, периферическая нервная система, передний отдел глаза) с длительным инкубационным периодом от 2 до 20 лет (в среднем 4–6 лет) [1]. Благодаря успехам современной медицины в мире отмечается стабильное уменьшение числа вновь зарегистрированных случаев лепры. По данным ВОЗ, количество новых случаев уменьшилось с 763 тысяч в 2001 году до 249 тысяч – в 2008-м, выйдя на плато с 2013 года в районе 200–210 тысяч вновь выявляемых больных лепрой в год, и такая тенденция сохраняется по настоящее время [2]. 94 % новых случаев заболевания лепрой были выявлены в 14 государствах, наибольшее количество больных регистрируется в Индии, Бразилии, Индонезии [2]. Первичная заболеваемость лепрой в России на протяжении длительного времени носит устойчивый спорадический характер, при этом Астраханская область является основным эндемичным по лепре регионом, где и регистрируется большая часть больных лепрой в Российской Федерации [3, 4]. Благодаря успехам отечественной лепрологии общее число состоящих на учете больных лепрой сократилось за последние 20 лет

с 711 в 2000 году до 190 в 2020-м. Соответственно по Астраханской области эта цифра уменьшилась с 368 до 114, то есть более чем в три раза, в основном за счет естественной убыли. Вместе с тем за последнее пятилетие в Российской Федерации было выявлено 15 новых случаев заболевания лепрой, причем 14 пациентов были жителями Астраханской области. Среди вновь выявленных больных преобладают лица преклонного возраста с многобактериальной лепрой, наиболее неблагоприятной в эпидемиологическом отношении. В условиях спорадической заболеваемости основной задачей противолепрозной службы является сохранение эпидемиологического благополучия на всей территории страны, недопущение роста заболеваемости, предотвращение развития рецидивов и инвалидизирующих осложнений, мониторинг и лечение сопутствующих заболеваний, повышение качества жизни состоящих на учете больных. С внедрением в практику эффективных противолепрозных препаратов лепра стала излечимым заболеванием. Соответственно изменилась и система наблюдения за больными лепрой, отпала необходимость в их пожизненной изоляции. Больные, достигшие стойкого клинического и бактериоскопического регресса, переводятся на амбулаторное лечение и контрольное наблюдение по месту жительства.

Важной задачей лепрологии остается проблема медицинской и социальной реабилитации больных с инвалидизирующими осложнениями лепрозного процесса (нейропатии, амиотрофии, контрактуры, мутилиции, нейротрофические язвы, остеомиелит костей стоп). Лепрозные нейропатии остаются одними из наиболее частых осложнений лепрозного процесса. Из-за отсутствия ранней диагностики и чрезвычайно длительного инкубационного периода у большинства впервые диагностированных пациентов с лепрой клинически проявляется та или иная форма нейропатии [5]. Поражение периферических нервов при лепре обычно протекает в форме мононеврита, а в более тяжелых случаях – полиневрита. Если не диагностировать или лечить заболевание на ранней стадии, развиваются нейропатические состояния и стигматизирующие состояния кожи в результате неконтролируемого размножения *M. leprae* в коже и периферических нервах. Патологические изменения, возникающие в нервной ткани под воздействием возбудителя лепры, развиваются, как правило, в дистальных отделах конечностей и проявляются в форме функциональных и морфологических нарушений, при этом патоморфологическая деструкция особенно выражена в чувствительных волокнах. Потеря чувствительности связана с осложнениями в конечностях и последующим образованием язв, известных как нейротрофические язвы, которые могут разрушать другие структуры под кожей, включая хрящи и кости, если их не лечить, вызывая тяжелую инвалидность [6]. Определенное влияние на течение лепрозных невритов оказывает нарушение кровообращения в сосудах, обеспечивающих трофику периферических нервов. Так, при электронно-микроскопическом ультраструктурном анализе сосудов периферических нервов у больных лепрой были обнаружены патологические изменения эндотелия и уплотнение базальной мембраны сосудов, что отражалось на трофике нерва [7]. Лепрозный неврит отличается восходящим характером развития. При лепроматозном типе лепры развивающаяся в нервных стволах специфическая гранулема оказывает меньшее разрушающее влияние на афферентные и эфферентные нервные волокна, чем гранулематозная ткань, образующаяся при туберкулоидном типе, или тем более лимфоцитарная инфильтрация, характерная для недифференцированной формы болезни [5, 6]. Независимо от клинического спектра, поражение нервов широко распространено во всех группах больных лепрой.

Первая эффективная антибактериальная терапия лепры препаратами сульфонового ряда была внедрена в 1940-х годах, а современная противолепрозная химиотерапия представляет собой комбинированную терапию (КТ) тремя препаратами – дапсоном, рифампицином и лампреном [8]. В нашей стране лампрен является незарегистрированным препаратом, поэтому в лечении лепры не применяется. Однако применение КТ не всегда может предотвратить развитие или нарастание уже имеющихся поражений периферической нервной системы, и для уменьшения повреждения нервов часто применяют кортикостероиды [1, 9]. Т. Narang [10] сообщал об успешном примене-

нии моноциклина у 12 больных лепрой с нейропатиями, торпидных к кортикостероидам. Однако под действием противолепрозных средств специфический инфильтрат в нервах замещается фиброзной тканью, что приводит позднее к нарастанию дистрофических изменений [7, 11]. Это обстоятельство диктует необходимость включения в комплекс средств для лечения лепрозных невритов и нейротрофических язв препаратов, препятствующих образованию фиброзной ткани в нервах. Бразильская медицинская ассоциация выступает за то, чтобы лечение нейропатической боли у больных лепрой включало дополнительное использование трех классов препаратов – трициклических антидепрессантов, фенотиазиновых нейролептиков и антиконвульсантов [12].

Тяжелым осложнением острого лепрозного неврита может быть развитие абсцесса. В таких случаях ряд авторов рекомендуют экстренно прибегать к хирургической декомпрессии пораженного нерва [13]. F. Balestrino *et al.* [14] сообщали об успешном опыте хирургической декомпрессии нервов у 21 больного лепрой. Р. Agarwal *et al.* [15] с целью восстановления сенсорной чувствительности на подошвенной поверхности стопы успешно провели реконструктивные операции по переносу подкожного нерва на стопе 18 больным лепрой. J. C. Cohen and S. T. de Miranda [16] в случае необратимой потери нервной функции и развития синдрома падающей стопы рекомендуют проводить реконструктивные операции по пересадке сухожилий. В случаях выраженных деформаций верхних конечностей проводят реконструктивные операции на мышечно-сухожильном и суставном аппарате кисти [17].

Важное место в терапии лепрозных нейропатий отводится методам физиотерапии. T.D.S. Freitas [18] приводит результаты успешного применения электростимуляции нервов у 23 больных лепрой, не поддающихся фармакотерапии и декомпрессии при болевом синдроме. Многолетний опыт лечения нами лепрозных нейропатий также продемонстрировал эффективность применения физиотерапевтического лечения у больных лепрой в зависимости от остроты течения процесса, интенсивности болевого синдрома, наличия сенсорных и двигательных нарушений [19]. Так, больным лепрой в острую фазу течения неврита с целью ослабления и ликвидации болевого синдрома, стимуляции регенеративных процессов в нервных стволах рекомендуются гальванизация и электрофорез. Выраженный обезболивающий эффект дает применение электрофореза с 5%-ным раствором новокаина, 0,5%-ным раствором тримекаина. При развитии фиброза в нервах используют лидазу, ронидазу. Из лекарственных средств положительно зарекомендовала себя альфа-2-липовая (АЛК, тиоктовая) кислота. АЛК оказывает мощное антиоксидантное действие в нейронах, установлена способность препарата повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих формирование оболочек периферических нервов. Таким образом, АЛК защищает клетки от повреждений, оказывая нейротрофическое действие, улучшая микроциркуляцию и эндоневральный кровоток, нормализуя энергетический обмен и проведение нервных импульсов. При лечении острой стадии лепрозных

невритов в комплексе лечебных мероприятий нами проводится фонофорез с комбинированным сочетанием препаратов гидрокортизона (0,5–1,0%) и анальгина (10–20%). Для лечения специфических невритов как в острой, так и хронической стадии эффективны ультразвуковая и магнитотерапия. При гипертрофических формах невритов проводился магнитофорез с составом, содержащим 4 мл 25%-ного раствора димексида и 64 ед. лидазы. У больных лепрой, страдающих невритами в подострой и хронической стадиях, положительный эффект получали при проведении микроволновой терапии миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия). УВЧ-терапия проводилась в атермическом режиме при подостром и в слаботермическом – при хроническом течении полиневритов. При лечении неврита локтевого нерва использовалась поперечная, при неврите малоберцового нерва – продольная методики УВЧ-терапии.

У больных лепрой с поражением периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата для улучшения нервной проводимости, улучшения микроциркуляции, уменьшения воспалительных явлений в тканях с положительным эффектом применяется электроимпульсная биорегуляционная (СКЭНАР-) терапия.

При поражении лицевого нерва эффективно применение электро-, лазеро- и фонопунктуры. Электро-, лазеро-, фонопунктура при острых невритах выполнялась по седативной методике воздействия, при хронических – по тонизирующей. Больным лепрой с хроническими невритами, сопровождающимися атрофией мышц лица, с целью улучшения микроциркуляторных процессов в тканях проводят аппликации гальваногрязи, парафина.

Больным лепрой в неактивной стадии заболевания с хроническими невритами в резидуальной стадии с целью улучшения микроциркуляции, увеличения мышечной силы, объема движения в суставах конечностей показано проведение массажа, лечебной физкультуры, механотерапии. При лечении контрактур эффективность этих процедур возрастает в сочетании с предварительной парафинотерапией.

Одним из наиболее тяжелых проявлений полинейропатий при лепре являются нейротрофические язвы стоп. По данным литературы, частота этого осложнения у больных лепрой может достигать 50% [5, 9, 20]. D. Miyashiro *et al.* [21] сообщали о восьми больных многобактериальной лепрой, у которых нейротрофические язвы на нижних конечностях были расценены как один из симптомов первичной диагностики лепры. Среднее время от появления язв на коже до постановки диагноза лепры составило 17,4 месяца. Специфическое поражение периферических нервов нижних конечностей является ведущим этиопатогенетическим фактором развития нейротрофических язв и ведет к развитию анестезии кожи, нарушению ее трофики. В отличие от хронических язв кожи другой этиологии (травматический неврит, эндартериит, тромбоз, сахарный диабет, варикозная болезнь), при лепре трофические язвы стоп возникают в результате развития в тканях периферических нервов нижних конечностей дистрофических изменений, вызываемых специфическим воспалительным процессом. Кожа становится менее эластичной, нарушается динамика акта

ходьбы, пропорциональность распределения веса в точках опоры, что приводит к образованию локусов избыточного давления, в проекции которых и развиваются в последствии травматические дефекты кожи [22]. Наиболее часто нейротрофические язвы локализуются в проекции костных выступов стопы, проксимальной фаланги большого пальца, головок плюсневых костей, пяточного бугорка, бугорка основания пятой плюсневой кости, подушечек пальцев стоп. Нейротрофические язвы стоп, в зависимости от временного фактора, подразделяются на первичные и рецидивирующие, в зависимости от глубины поражения – на поверхностные и глубокие (прободные), в зависимости от инфицирования – на неосложненные и осложненные вторичной инфекцией. Первичная язва в своем развитии претерпевает ряд стадий – предъязвенного состояния, асептического пузыря, септического пузыря, первичной язвы. Остеомиелит костей стоп является одной из основных причин хронизации язвенного процесса [9]. Другим важным фактором развития язв являются сосудистые нарушения, к которым, в частности, относится спастико-атоническое состояние периферических сосудов, особенно артериол. Вместе с тем в сосудистой системе происходят компенсаторные изменения, направленные на улучшение обменных процессов на периферии, что проявляется увеличением кровенаполнения пораженного сегмента конечности и развитием коллатерального кровообращения. Важную роль в патогенезе нейротрофических язв играет вторичное инфицирование. Бактериологическое исследование отделяемого язв выявляет, как правило, широкий спектр патогенных микроорганизмов как аэробного, так и анаэробного характера, причем в большинстве случаев преобладает сочетанная микрофлора [23]. Кроме того, при изучении микробного содержания трофических язв у больных лепрой нами методом ПЦР было обнаружено наличие ДНК *M. leprae* более чем в 20% случаев [24].

Прогрессирование нейротрофических осложнений может продолжаться и после окончания стандартной антибактериальной терапии, что приводит к необратимой тяжелой инвалидизации с потерей трудоспособности и социальной активности. A.R. dos Santos *et al.* [25] отмечают, что среднее время прогрессирования физической инвалидности у больных лепрой составляло 162 месяца, причем вероятность прогрессирования через 15 лет после прекращения специфического лечения составляла в среднем 35% вне зависимости от типа лепры. Нейротрофические язвы стоп по-прежнему остаются серьезным препятствием на пути медицинской реабилитации и социальной адаптации больных лепрой. Именно поэтому в мире ведется постоянный поиск новых способов лечения и профилактики нейротрофических язв. F.R. Natallya *et al.* [26] сообщили о местном лечении 11 больных лепрой с подошвенными язвами с помощью геля амниотической мембраны человека со стволовыми клетками. Гель наносили местно на язвы каждые 3 дня в течение 2 месяцев. Язвы полностью зажили у восьми (72,7%) пациентов.

Важное место в реабилитационных мероприятиях отводится протезно-ортопедической помощи больным лепрой. Обувь для больных лепрой имеет не меньшее значение, чем специфическая противолепрозная терапия. Она при-

звана минимизировать избыточное подошвенное давление в точках опоры. Верх обуви изготавливается из мягких материалов без грубых швов, а подошва – предпочтительно из микропористой резины. В случаях ампутации конечностей требуется изготовление протезов. Для облегчения функции деформированных верхних конечностей прибегают к изготовлению ортезов.

Таким образом, лепра и сегодня остается актуальной проблемой для общественного здравоохранения. В связи с усилением миграционных процессов в последние годы увеличилось число вновь выявляемых больных лепрой в европейских странах и США [2]. В России заболеваемость лепрой носит спорадический характер, хотя в последние годы отмечается рост числа новых случаев, главным образом в Астраханской области. Кроме того, большинство больных лепрой, находящихся на амбулаторном лечении или диспансерном наблюдении, имеют поражения периферической нервной системы средней и тяжелой степени тяжести, требующие лечебных и реабилитационных мероприятий. Успех решения проблемы лежит в ранней диагностике лепры, совершенствовании методов ее химиотерапии в сочетании с комплексом лечебно-профилактических мероприятий, влияющих на патогенез развития нейротрофических осложнений.

Список литературы / References

- Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. World Health Organization. 2018; 87p.
- World Health Organization Leprosy elimination [cited Apr 2021]; Available from: <http://www.who.int/lep/epidemiology/en/>
- Кубанов А.А., Абрамова Т.А., Мураховская Е.К., В.А. Ласачко. Современный взгляд на лепру. Лечащий врач. 2018; 5: 48–52.
Kubanov A. A., Abramova T. V., Murakhovskaya E. K., Lasachko V. A. Leprosy: actual view. Attending Doctor. 2018; (5): 48–52. (in Russian)
- Дуйко В.В., Наумов В.З., Сароянц Л.В., Астафурова А.П. Заболеваемость лепрой в Прикаспийском регионе. Актуальные вопросы современной медицины: материалы III международной конференции прикаспийских государств. Астрахань. 2018; 64–66.
Duiko V. V., Naumov V. Z., Saroyants L. V., Astafurova A. P. The incidence of leprosy in the Caspian region. Topical issues of modern medicine: Proceedings of the III International Conference of the Caspian States. Astrakhan. 2018; 64–66. (in Russian)
- Lau K. H. V. Neurological Complications of Leprosy. Semin Neurol. 2019 Aug; 39 (4): 462–471. <https://doi.org/doi:10.1055/s-0039-1687884>
- Giesel L. M., Pitta I. J. R., da Silveira R. C., Andrade L. R., Vital R. T., Nery J. A. D. C., Hacker M. A. V. B., Sarno E. N., Rodrigues M. M. J. Clinical and Neurophysiological Features of Leprosy Patients with Neuropathic Pain. Am J Trop Med Hyg. 2018; 98 (6): 1609–1613. <https://doi.org/doi:10.4269/ajtmh.17-0817>
- Wellington T., Schofield C. Late-onset ulnar neuritis following treatment of lepromatous leprosy infection. PLoS Negl Trop Dis. 2019 Aug 19; 13 (8): e0007684. <https://doi.org/doi:10.1371/journal.pntd.0007684>
- Kar H. K., Gupta R. Treatment of leprosy. Clin Dermatol. 2015; 33: 55–65.
- Lockwood D. N. J. Chronic aspects of leprosy-neglected but important. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2019 Dec 1; 113 (12): 813–817. <https://doi.org/doi:10.1093/trstmh/try131>

Сведения об авторах

Щац Евгений Ильич, к.м.н., с.н.с. РИНЦ: 478945. ORCID: 0000-0003-3221-310X

Сароянц Людмила Валентиновна, д.м.н., зав. отделом.
E-mail: luda_saroyants@mail.ru. РИНЦ: 636279. Scopus: 6507172554.
ORCID: 0000-0002-4426-3860

Наумов Валентин Захарович, к.м.н., с.н.с. РИНЦ: 636106.
ORCID: 0000-0002-2069-8683

Отдел по изучению лепры ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

Автор для переписки: Сароянц Людмила Валентиновна.
E-mail: luda_saroyants@mail.ru

Для цитирования: Щац Е.И., Сароянц Л.В., Наумов В.З. Актуальные вопросы лечения нейротрофических осложнений у больных лепрой. Медицинский алфавит. 2022; (21): 23–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-23-26>.

- Narang T., Arshdeep, Dogra S. Minocycline in leprosy patients with recent onset clinical nerve function impairment. Dermatol Ther. 2017 Jan; 30 (1). <https://doi.org/doi:10.1111/dth.12404>
- Shukla B., Verma R., Kumar V., Kumar M., Malhotra K. P., Garg R. K., Malhotra H. S., Sharma P. K., Kumar N., Uniyal R., Pandey S., Rizvi I. Pathological, ultrasonographic, and electrophysiological characterization of clinically diagnosed cases of pure neuritic leprosy. J Peripher Nerv Syst. 2020 Jun; 25 (2): 191–203. <https://doi.org/doi:10.1111/jns.12372>
- Arco R. D., Nardi S. M., Bassi T. G., Paschoal Vdel A. Diagnosis and medical treatment of neuropathic pain in leprosy. Rev Lat Am Enfermagem. 2016 Aug; 8: 24: e2731. <https://doi.org/doi:10.1590/1518-8345.0676.2731>
- Ali N. M., Nayak K., Kumar P. Nerve abscess in Hansen's disease as part of immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report. Int J STD AIDS. 2017 Feb; 28 (2): 196–198. <https://doi.org/doi:10.1177/0956462416654069>
- Balestrino A., Fiaschi P., Riccardi N., Camera M., Anania P., Martinoli C., Gennaro S. Neurosurgical treatment of leprosy neuropathy in a low-incidence European country. Neurol Sci. 2019 Jul; 40 (7): 1371–1375. <https://doi.org/doi:10.1007/s10072-019-03835-1>
- Agarwal P., Shukla P., Sharma D. Saphenous nerve transfer: A new approach to restore sensation of the sole. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018 Dec; 71 (12): 1704–1710. <https://doi.org/doi:10.1016/j.bjps.2018.07.011>
- Cohen J. C., de Miranda S. T. Orthopedic Surgical Foot Management in Hansen Disease. Orthop Clin North Am. 2020 Apr; 51 (2): 279–291. <https://doi.org/doi:10.1016/j.joc.2019.11.012>
- Bhatt N. R., Kakked G. A., Vyas K., Merchant R. Reconstructive Surgery Camp for Leprosy Deformities in a Tertiary Hospital: An Example of Service Delivery at Low Costs. J Clin Diagn Res. 2016 Jul; 10 (7): LC01–4. <https://doi.org/doi:10.7860/JCDR/2016/15082.8158>
- Freitas T. D. S., Fonoff E. T., Marquez Neto O. R., Kessler I. M., Barros L. M., Guimarães R. W., Azevedo M. F. Peripheral Nerve Stimulation for Painful Mononeuropathy Secondary to Leprosy: A 12-Month Follow-Up Study. Neuromodulation. 2018 Apr; 21 (3): 310–316. <https://doi.org/doi:10.1111/ner.12714>
- Щац Е.И., Наумов В.З. Актуальные вопросы применения физических факторов в реабилитации больных лепрой. Астрахань. 2016; 101 с.
Shats E. I., Naumov V. Z. Topical issues of the use of physical factors in the rehabilitation of patients with leprosy. Astrakhan. 2016; 101 p. (in Russian)
- Shah P., Mahajan S., Nageswaran S., Paul S. K., Ebenzer M. Non-contact ulcer area calculation system for neuropathic foot ulcer. Foot Ankle Surg. 2019 Feb; 25 (1): 47–50. <https://doi.org/doi:10.1016/j.fas.2017.07.1125>
- Miyashiro D., Cardona C., Valente N. Y. S., Avancini J., Benard G., Trindade M. A. B. Ulcers in leprosy patients, an unrecognized clinical manifestation: a report of 8 cases. BMC Infect Dis. 2019 Nov 29; 19 (1):1013. <https://doi.org/doi:10.1186/s12879-019-4639-2>
- Tashiro S., Gotou N., Oku Y., Sugano T., Nakamura T., Suzuki H., Otomo N., Yamada S., Tsuji T., Asato Y., Ishii N. Relationship between Plantar Pressure and Sensory Disturbance in Patients with Hansen's Disease-Preliminary Research and Review of the Literature. Sensors (Basel). 2020 Dec 6; 20 (23): 6976. <https://doi.org/doi:10.3390/s20236976>
- Saha R., Sarkar S., Majumder M., Banerjee G. Bacteriological Profile of Aerobic and Anaerobic Isolates of Trophic Ulcer in Leprosy: A Study from Eastern India. Indian J Dermatol. 2019 Sep-Oct; 64 (5): 372–376. https://doi.org/doi:10.4103/ijid.IJD_310_19
- Сароянц Л.В., Арнаутова К.Ш., Дуйко В.В. Идентификация микобактерий, выделенных из содержимого трофических язв больных лепрой. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 14 (5): 28–31. <https://doi.org/doi:10.17116/klinderma201514528-31>
Saroyants L. V., Arnaudova K. S., Duyko V. V. Identification of mycobacteria isolated from the contents of trophic ulcers of leprosy patients. Clinical Dermatology and Venereology. 2015; 14 (5): 28–31. in Russian. <https://doi.org/doi:10.17116/klinderma201514528-31>
- Dos Santos A. R., Silva P. R. S., Steinmann P., Ignoffo E. Disability progression among leprosy patients released from treatment: a survival analysis. Infect Dis Poverty. 2020 May 24; 9 (1): 53. <https://doi.org/doi:10.1186/s40249-020-00669-4>
- Natalya F. R., Herwanto N., Prakoeswa C., Indramaya D. M., Rantam F. A. Effective Healing of Leprosy Chronic Plantar Ulcers by Application of Human Amniotic Membrane Stem Cell Secretome. Gel. Indian J Dermatol. 2019 May-Jun; 64 (3): 250. https://doi.org/doi:10.4103/ijid.IJD_6_17

Статья поступила / Received 30.08.22
Получена после рецензирования / Revised 07.09.22
Принята к публикации / Accepted 10.09.22

About authors

Shats Evgeny I., PhD Med, senior researcher at Dept for the study of leprosy.
RSCI: 478945. ORCID: 0000-0003-3221-310X

Saroyants Lyudmila V., DM Sci (habil.), head of Dept for the study of leprosy.
E-mail: luda_saroyants@mail.ru. RSCI: 636279. Scopus: 6507172554.
ORCID: 0000-0002-4426-3860

Naumov Valentin Z., PhD Med, senior researcher at Dept for the study of leprosy.
RSCI: 636106. ORCID: 0000-0002-2069-8683

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Corresponding author: L. V. Saroyants, E-mail: luda_saroyants@mail.ru

For citation: Shatz E. I., Saroyants L. V., Naumov V. Z. Actual issues of treatment of neurotrophic complications in leprosy patients. Medical alphabet. 2022; (21): 23–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-23-26>.



Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция: вопрос о точности



В. Б. Войтенков



Е. В. Екушева



А. В. Маслюкова



А. В. Климкин



М. А. Бедова

В. Б. Войтенков^{1,2}, Е. В. Екушева^{2,3}, А. В. Маслюкова⁴, А. В. Климкин¹, М. А. Бедова¹

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературных и собственных данных мы приводим сведения о навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). В настоящее время накоплен значительный объем знаний о применении ТМС – как диагностической, так и терапевтической – в реальной клинической практике. В наибольшей степени изучена и отработана диагностическая ТМС. Тем не менее, несмотря на несомненный клинический эффект ТМС терапевтической, вопрос о необходимости максимально точного целеуказания для наибольшей эффективности лечения остается спорным. В ряде публикаций подчеркивается и обосновывается необходимость такого целеуказания, но в других сообщается о положительном клиническом эффекте стимуляции вне зависимости от точного расположения индуктора. Это со всей несомненностью делает актуальными дальнейшие исследования в этой области с оценкой сравнительной эффективности максимально точной ритмической ТМС с другими протоколами ее применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: навигационная транскраниальная магнитная стимуляция, головной мозг, центральная нервная система.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Navigated transcranial magnetic stimulation: Question of accuracy

V. B. Voitenkov^{1,2}, E. V. Ekusheva^{2,3}, A. V. Maslyukova⁴, A. V. Klimkin¹, M. A. Bedova¹

¹Pediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

²Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

³Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

⁴Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

SUMMARY

In this literature review and our own data, we provide information about navigational transcranial magnetic stimulation (TMS). At present, a significant amount of knowledge has been accumulated about the use of TMS, both diagnostic and therapeutic, in real clinical practice. Diagnostic TMS has been studied and developed maximally. Nevertheless, despite the undoubted clinical effect of therapeutic TMS, the question of the need for the most accurate target designation for the greatest effectiveness of treatment remains controversial. A number of publications emphasize and justify the need for such target designation, but others report a positive clinical effect of stimulation regardless of the exact location of the inductor. This undoubtedly makes further research in this area relevant with an assessment of the comparative effectiveness of the most accurate rhythmic TMS with other protocols for its use.

KEYWORDS: navigational transcranial magnetic stimulation, brain, central nervous system.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) является признанным методом лечения пациентов с широким спектром неврологических и психических расстройств, в том числе рефрактерных к фармакологической терапии [1]. Эффективность рТМС доказана многочисленными серьезными исследованиями и данными

метаанализов литературы [2]. Процент респондентов на данную терапию составляет от 30 до 50%, хотя частота ремиссии ниже этого показателя [3]. В настоящее время активно изучаются параметры и показатели, которые можно было бы использовать для надежного прогнозирования клинического исхода заболевания и эффективности про-

водимого лечения пациентов с помощью рТМС [1, 4]. В настоящее время изучены и разработаны различные методические подходы, позволяющие улучшить результаты терапии с использованием рТМС. Областью, привлекавшей наибольшее внимание, стала разработка методов уточнения стимуляции – применение рТМС в четко определенных точках головы с целью добиться стимуляции конкретных нервных структур.

Когда методы рТМС для лечения, в первую очередь среди других патологических состояний, депрессии были впервые разработаны, была реализована относительно простая процедура, обычно называемая правилом 5 см, для локализации точки стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры DLPFC (*англ.* Dorsal Lateral PreFrontal Cortex).

Эта процедура включала в себя определение оптимального места для корковой стимуляции области мозга, отвечающей за управление мышцами левой руки, чаще всего большого пальца левой руки, с помощью одиночных импульсов транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), подаваемых на зону М1 коры. Для терапии разнообразных нарушений со стороны двигательной системы применяется стимуляция моторной зоны коры на стороне поражения или контралатерально ей. После выявления этой так называемой горячей точки койл перемещается на 5,0 см (или 5,5 см в первоначальном протоколе, одобренном FDA [Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США – US Food and Drug Administration]) спереди от этого места в сагиттальной плоскости, после чего начинается рТМС [5]. Этот метод использовался во многих первоначальных клинических испытаниях и стал де-факто методом лечения с помощью рТМС широкого спектра «немоторных» расстройств.

Однако проблемы с этим подходом стали очевидны с начала 2000-х годов [6]. Растет интерес к разработке и проверке альтернативных методов. Есть несколько вопросов, которые необходимо решить при рассмотрении оптимальной терапевтической рТМС. Главным из них является определение конкретной корковой мишени для стимуляции.

Когда ТМС впервые была привлечена к терапии психических заболеваний в середине 1990-х годов, заявленной целью для стимуляции явилась левая префронтальная кора. DLPFC представляет собой область головного мозга, где расположены 9-я и 46-я зоны Бродмана [7]. Ранее с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии головного мозга было показано, что именно эта зона вовлечена в патофизиологические процессы при депрессии [8]. Эти ранние данные впоследствии были подтверждены другими авторами [9]. Эти исследования обнаружили аномалии перфузии или метаболизма, которые появлялись при депрессии, а также разрешались при успешной ее терапии. Было показано, что существует взаимосвязь между выраженностью лобного гипометаболизма и симптомов депрессии [10]. Однако, хотя эти исследования ясно указали путь к успешному исполь-

зованию рТМС применительно к DLPFC при лечении депрессии, впоследствии стало ясно, что имеются определенные ограничения по точности. Префронтальная область, даже если она определена как DLPFC и зоны 9 и 46, анатомически весьма обширна. Самый современный пересмотр границ областей 9 и 46 описывает более ограниченную область префронтальной коры, чем данные Бродманом сведения [11], но даже это более ограниченное пространство не будет стимулироваться стандартным импульсом ТМС. Ясным становится, что необходимо определиться с оптимальной точкой стимуляции внутри DLPFC, а не ориентироваться на нее как на общую анатомическую область воздействия.

Одним из вариантов было использование этого позднего пересмотра нейроанатомии DLPFC [11] для определения точки стимуляции. Используя данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), систему координат и анатомические ориентиры, можно специально нацелиться на зоны 9, 46 или на границу между ними. При последнем подходе койл размещается таким образом, чтобы обеспечить стимуляцию обеих областей. Имеются сведения о том, что стимуляция этого участка оказывает более выраженное антидепрессивное действие, чем стимуляция с использованием метода «5 сантиметров» [12]. Подход с использованием анатомических ориентиров для определения пограничной области между зонами 9 и 46 разработан и принят в одной коммерчески доступной системе ТМС на основе нейронавигации [13]. Подобный подход был протестирован в недавнем исследовании, в котором сравнивали лечение, направленное на соединение между средней и передней третью средней лобной извилины, со стимуляцией области F3 по международной системе «10–20» [14]. Испытание было прекращено досрочно, поскольку промежуточный анализ не выявил различий между группами. Отмечался высокий процент респондеров в обеих группах.

Было предпринято несколько попыток понять, какая область внутри DLPFC является оптимальной целью для рТМС. Имеется несколько метаанализов с оценкой результатов работ, проведенных с различной методологией (включая исследования в состоянии покоя, исследования эффекта лечения антидепрессантами и так далее) [12, 15]. По результатам этой работы было установлено, что оптимальной целью для стимуляции, по мнению авторов, является задняя часть как левой, так и правой DLPFC. Если исходить из координат Талайраха, то эту область можно определить как точки 36, 18, 32. При стимуляции именно этой области наблюдался максимальный ответ на терапию. Этот участок соответствует области мозга, которую можно было бы стимулировать при локализованном воздействии с использованием «5-сантиметрового» метода, хотя он расположен несколько медиальнее [15].

Второй подход, привлекавший значительное внимание в последнее время, включает анализ данных функциональной МРТ в состоянии покоя. Это направление исследований началось с определения места наибольших изменений параметров МРТ у здоровых людей, а затем у пациентов, проходящих лечение депрессии с помощью

неинвазивной стимуляции мозга [12]. Была установлена положительная связь между тем, насколько близко место стимуляции было к предложенной цели, и клиническими результатами лечения рТМС. В нескольких работах показано, что существует взаимосвязь между местом стимуляции и вероятностью ответа на рТМС [16, 17]. Установленной точкой, при стимуляции которой удавалось добиться максимальной эффективности терапии депрессии, явилась субгенуальная (еще именуемая субкаллозальной) часть передней цингулярной извилины.

Сообщается о хороших результатах, достигнутых при стимуляции именно этой области, при терапии депрессии рТМС по протоколу тета-вспышек [18]. Ряд авторов полагают, что более переднее и латеральное расположение койла связано с лучшим ответом на рТМС [19], а при размещении койла максимально назад сообщается о неудовлетворительных результатах терапии [20]. Недавнее исследование тем не менее показало, что описанная ситуация со стимуляцией конкретной зоной коры и клиническим ответом может быть не такой простой. Обнаружено два кластера симптомов депрессии, улучшение которых происходило при стимуляции совершенно разных мишеней. Группа симптомов, описанных как дисфорические, лучше всего разрешалась при стимуляции именно субгенуальной части передней цингулярной извилины. Вторая же группа – тревожность и соматические жалобы – в большей степени отвечала на стимуляцию задней и медиальной части извилины [21]. Это значительно усложняет разработку оптимальных протоколов терапии депрессии с помощью рТМС. Кроме того, необходимо отметить, что в реальной клинической практики пациенты, страдающие депрессией, принимают антидепрессанты, что может существенно менять все исследуемые у них параметры. С другой стороны, есть сведения о том, что рТМС потенцирует эффект антидепрессантов [22, 23]. Спорными остаются также вопросы продолжительности промежутков между трейнами импульсов: по сведениям некоторых авторов, нет достоверного различия (при наличии положительного клинического эффекта и эффектов *in vitro*) между протоколами, применяющими более и менее короткие интервалы [24]. При болезни Альцгеймера применение навигационной рТМС на ранних стадиях имеет положительный клинический эффект [25, 26].

Важно отметить, что стандартная практика ориентации койла для стимуляции области DLPFC под углом 45 градусов к сагиттальной плоскости, возможно, не является оптимальной. Исследования с использованием моделирования электронного поля [27], а также измерения реакции сосудов на импульсы ТМС с помощью инфракрасной спектроскопии [28] показали, что оптимальная ориентация катушки ТМС для стимуляции DLPFC не составляет 45 градусов и, вероятно, различается у разных пациентов, в том числе из-за различия в форме черепа и анатомических особенностей строения коры у каждого конкретного человека [27]. Следует учитывать, что в реальной клинической практике проведение точного картирования с привлечением МРТ для целеуказания может быть существенно затруднено,

в первую очередь из материальных соображений. Для более точного расположения койлов существует специальное бесплатное программное обеспечение, например для определения локализации точки F3 можно воспользоваться программой Beam_F3 Locator. В программе «НейроМС.NET», созданной компанией «Нейрософт» (Иваново, Россия), также существует «F3-локатор», позволяющий определять точку F3 по трем измерениям – окружности головы, расстоянию назион – инион и расстоянию между трагусами. При введении в программу данных, полученных при точном измерении черепной коробки человека, можно получить необходимые координаты для последующего расположения койла при ТМС [5].

Применение ТМС в качестве метода реабилитационного воздействия при поражении головного мозга обычно происходит в режиме ритмической стимуляции. В клинической практике используют два ее варианта: низкочастотная (до 3 Гц) и высокочастотная стимуляция (более 5 Гц) [29]. Применение рТМС при полушарных процессах основано на положении о том, что повышенная активность нетронутого полушария может активировать транскаллозальное торможение и, в свою очередь, подавлять активность уцелевших мотонейронов пораженного полушария, таким образом приводя к ухудшению процесса восстановления движений [30]. Исходя из этого построения был предложен протокол лечения с применением ТМС низкой частоты на интактное полушарие с целью его подавления, снижения уровня транскаллозального торможения и активации контралатеральных мотонейронов (см. *рис.*).

Эффективность ТМС в терапии пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) анализировалась в трех крупных метаанализах исследований, проведенных в 2012, 2013 и 2014 годах [31–33]. В частности, согласно данным одного из них, низкочастотная рТМС интактного полушария оказалась достоверно эффективнее высокочастотной стимуляции пораженной гемисферы, тогда как в другом метаанализе [32] не было обнаружено достоверных различий при использовании как высокочастотной, так и у низкочастотной рТМС. Напротив, последний метаанализ [33] продемонстрировал

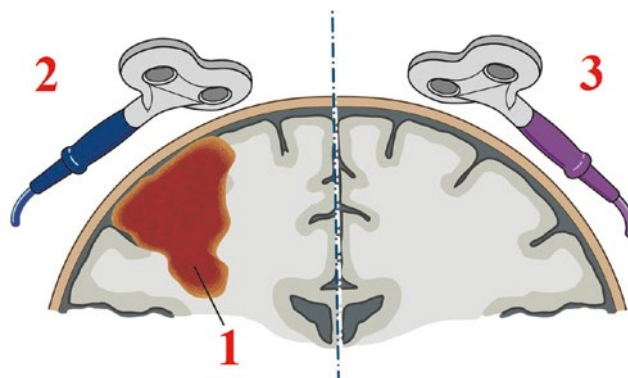


Рисунок. Принципиальная схема терапии полушарных поражений с помощью терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции. 1 – очаг поражения, 2 – высокочастотное активизирующее воздействие на пораженное полушарие (10–30 Гц), 3 – ингибирующее воздействие на интактное полушарие (1–5 Гц).

достоверный клинический эффект рТМС вне зависимости от используемого режима. Таким образом, клиническая эффективность рТМС при полушарном поражении, возможно, зависит не столько от частоты стимуляции, сколько от характера патологического процесса и распространенности поражения. Показано, что применение навигационной рТМС у пациентов, перенесших ОНМК, не обнаружило достоверных отличий по сравнению с группой контроля [34]. С другой стороны, есть данные о положительном влиянии навигационной рТМС на функциональное состояние коннектома у пациентов после инсульта [35]. Таким образом, единого мнения на эту тему нет. В настоящее время идут ряд клинических исследований, сравнивающих различные режимы и протоколы рТМС при ОНМК и, в частности, оценивающих клиническое значение именно навигационной рТМС при данной патологии [36, 37].

По данным ТМС-ЭЭГ, паттерн распространения возбуждения по ЦНС идет через «хабы» нейронов, в которых плотность связей выше, чем в окружающей нервной ткани [38]. Можно предполагать, что в условиях катастрофы, которой является любой полушарный процесс, важную роль в том, активирующий либо ингибирующий характер ТМС приобретет у данного конкретного пациента, играет в первую очередь то, какие «хабы» и проводящие пути в пораженном полушарии погибли, а какие сохранились. Продолжение исследований в этом направлении, возможно, приблизит нас к ответу на вопрос, чем обусловлена несомненно наблюдаемая клиническая эффективность рТМС при полушарных процессах, а также позволит персонализировать применяемую терапию.

Отдельным направлением клинической медицины является применение навигационной ТМС в ее диагностической модальности для оптимизации и улучшения исходов нейрохирургического и лучевого лечения [39, 40]. Данный метод заключается в предоперационном картировании функционально значимых зон коры головного мозга с целью ориентировки нейрохирурга во время операции и уменьшении неврологического дефицита. Со стороны терапевтической рТМС, можно отметить, что применение в послеоперационной реабилитации навигационной рТМС более эффективно у нейроонкологических пациентов, чем ненавигационной [41]. Таким образом, в настоящее время существуют различные взгляды на практическую ценность навигационной ТМС. Следует отметить, что в разных центрах применяются различные методы обеспечения точного целеуказания койла. Так, в настоящий момент на территории РФ зарегистрирована «Система навигации при проведении транскраниальной магнитной стимуляции VISOR 2» (РУ № РЗН 2019/9011 от 08 октября 2019), которая используется для 3D-навигации при позиционировании индукторов на заранее выбранные области головного мозга для выполнения клинических процедур (в том числе картирования и речевого картирования) или для научных исследований. Усилитель, входящий в состав системы, применяется для регистрации электрофизиологических сигналов. Система предназначена для использования с совместимым магнитным стимулятором. Точность нейронавигации под контролем индивидуальной МРТ или фМРТ

с использованием данной системы составляет до 2 мм. Имеется возможность одновременной работы с двумя индукторами и экспорта результатов функционального картирования в форматы DICOM, Analyze, Nifti или ASA.

Заключение

В настоящее время накоплен значительный объем знаний о применении транскраниальной магнитной стимуляции – как диагностической, так и терапевтической – в реальной клинической практике. В наибольшей степени изучена и отработана диагностическая ТМС. Тем не менее, несмотря на несомненный клинический эффект ТМС терапевтической, вопрос о необходимости максимально точного целеуказания для наибольшей эффективности лечения остается спорным. В ряде публикаций подчеркивается и обосновывается необходимость такого целеуказания, но в других сообщается о положительном клиническом эффекте стимуляции вне зависимости от точного расположения индуктора. Это со всей несомненностью делает актуальными дальнейшие исследования в этой области с оценкой сравнительной эффективности максимально точной ритмической ТМС с другими протоколами ее применения.

Список литературы / References

1. Fitzgerald P.B. Targeting repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: do we really know what we are stimulating and how best to do it? *Brain Stimul.* 2021; 14 (3): 730–736. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.018>
2. Perera T., George M.S., Grammer G., Janicak P.G., Pascual-Leone A., Wirecki T.S. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* 2016; 9 (3): 336–346. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>
3. Evers S., Summ O. Neurostimulation Treatment in Chronic Cluster Headache—a Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2021; 25 (12): 81. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00989-6>
4. Zhang K.L., Yuan H., Wu F.F., Pu X.Y., Liu B.Z., Li Z., Li K.F., Liu H., Yang Y., Wang Y.Y. Analgesic Effect of Noninvasive Brain Stimulation for Neuropathic Pain Patients: A Systematic Review. *Pain Ther.* 2021; 10 (1): 315–332. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00252-1>
5. Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Маслюкова А.В., Клишкин А.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в клинической практике. СПб., М.: 2021. 110 с. (In Russ.)
6. Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Maslyukova A.V., Klimkin A.V. Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. SPb., M.: 2021. 110 p. (In Russ.)
7. Herwig U., Satrapi P., Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10–20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* 2003; 16 (2): 95–99. <https://doi.org/10.1023/b:brat.0000006333.93597.9d>
8. Pascual-Leone A., Rubio B., Pallaró F., Catalá M.D. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet.* 1996; 348 (9022): 233–237. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)01219-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)01219-6)
9. George M.S., Ketter T.A., Post R.M. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression.* 1994; 2: 59–72.
10. Piani M.C., Maggioni E., Delvecchio G., Brambilla P. Sustained attention alterations in major depressive disorder: A review of fMRI studies employing Go/No-Go and CPT tasks. *J Affect Disord.* 2022; 303: 98–113. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.003>
11. Kang S.G., Cho S.E. Neuroimaging Biomarkers for Predicting Treatment Response and Recurrence of Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (6): 2148. <https://doi.org/10.3390/ijms21062148>
12. Rajkowska G., Goldman-Rakic P.S. Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach Coordinate System. *Cereb Cortex.* 1995; 5 (4): 323–37. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.4.323>
13. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S., Maller J.J., Herring S., Segrave R., Bailey M., Been G., Kulkarni J., Daskalakis Z.J. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34 (5): 1255–62. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.233>
14. Mylius V., Ayache S.S., Ahdab R., Farhat W.H., Zouari H.G., Belke M., Brugières P., Wehrmann E., Krakow K., Timmesfeld N., Schmidt S., Oertel W.H., Knake S., Lefaucheur J.P. Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *Neuroimage.* 2013; 78: 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.061>
15. Hebel T., Gölitz A., Schoiswohl S., Weber F.C., Abdelnaim M., Wetter T.C., Rupprecht R., Langguth B., Scheckmann M. A direct comparison of neuronavigated and non-neuronavigated intermittent theta burst stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul.* 2021; 14 (2): 335–343. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.01.013>

15. Fox M.D., Buckner R.L., White M.P., Greicius M.D., Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*. 2012; 72 (7): 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028>
16. Weigand A., Horn A., Caballero R., Cooke D., Stern A.P., Taylor S.F., Press D., Pascual-Leone A., Fox M.D. Prospective Validation That Subgenual Connectivity Predicts Antidepressant Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Sites. *Biol Psychiatry*. 2018; 84 (1): 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.028>
17. Cash R.F.H., Zalesky A., Thomson R.H., Tian Y., Cocchi L., Fitzgerald P.B. Subgenual Functional Connectivity Predicts Antidepressant Treatment Response to Transcranial Magnetic Stimulation: Independent Validation and Evaluation of Personalization. *Biol Psychiatry*. 2019; 86 (2): e5–e7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.002>
18. Cole E.J., Stimpson K.H., Bentzley B.S., Gulser M., Cherian K., Tischler C., Nejad R., Pankow H., Choi E., Aaron H., Espil F.M., Pannu J., Xiao X., Duvio D., Solvason H.B., Hawkins J., Guerra A., Jo B., Raj K.S., Phillips A.L., Barmak F., Bishop J.H., Coetzee J.P., DeBattista C., Keller J., Schatzberg A.F., Sudheimer K.D., Williams N.R. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (8): 716–726. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070720>
19. Herbsman T., Avery D., Ramsey D., Holtzheimer P., Wadijk C., Hardaway F., Haynor D., George M.S., Nahas Z. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. *Biol Psychiatry*. 2009; 66 (5): 509–15. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.034>
20. Johnson K.A., Baig M., Ramsey D., Lisanby S.H., Avery D., McDonald W.M., Li X., Bernhardt E.R., Haynor D.R., Holtzheimer P.E. 3rd, Sackeim H.A., George M.S., Nahas Z. Prefrontal rTMS for treating depression: location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial. *Brain Stimul*. 2013; 6 (2): 108–17. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.003>
21. Siddiqi S.H., Taylor S.F., Cooke D., Pascual-Leone A., George M.S., Fox M.D. Distinct Symptom-Specific Treatment Targets for Circuit-Based Neuromodulation. *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (5): 435–446. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19090915>
22. Maneeton B., Maneeton N., Wootiluk P., Likhitsathian S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Antidepressants for the First Episode of Major Depressive Disorder. *Curr Neuropsychol*. 2020; 18 (9): 852–860. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200221113134>
23. Berlim M.T., Van den Eynde F., Daskalakis J.J. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74 (2): e122–9. <https://doi.org/10.1008/JCP.1207996>
24. Halawa I., Goldental A., Shirota Y., Kanter I., Paulus W. Less Might Be More: Conduction Failure as a Factor Possibly Limiting the Efficacy of Higher Frequencies in rTMS Protocols. *Front Neurosci*. 2018; 12: 358. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00358>
25. Yang Z., Sheng X., Qin R., Chen H., Shao P., Xu H., Yao W., Zhao H., Xu Y., Bai F. Cognitive Improvement via Left Angular Gyrus-Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Inducing the Neuroplasticity of Thalamic System in Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients. *J Alzheimers Dis*. 2022; 86 (2): 537–551. <https://doi.org/10.3233/JAD-215390>
26. Menardi A., Rossi S., Koch G., Hampel H., Vergallo A., Nitsche M.A., Stern Y., Borroni B., Cappa S.F., Cotelli M., Ruffini G., El-Fakhri G., Rossini P.M., Dickerson B., Antal A., Babiloni C., Lefaucheur J.P., Dubois B., Deco G., Ziemann U., Pascual-Leone A., Santarnecchi E. Toward noninvasive brain stimulation 2.0 in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2022; 75: 101555. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101555>
27. Gomez L.J., Dannhauer M., Peterchev A.V. Fast computational optimization of TMS coil placement for individualized electric field targeting. *Neuroimage*. 2021; 228: 117696. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117696>
28. Thomson R.H., Cleve T.J., Bailey N.W., Rogasch N.C., Maller J.J., Daskalakis J.J., Fitzgerald P.B. Blood oxygenation changes modulated by coil orientation during prefrontal transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*. 2013; 6 (4): 576–81. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.12.001>
29. Jin Y., Xing G., Li G., Wang A., Feng S., Tang Q., Liao X., Guo Z., McClure M.A., Mu Q. High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis. *Pain Physician*. 2015; 18 (6): E1029–46.
30. Takeuchi N., Tada T., Matsuo Y., Ikoma K. Low-frequency repetitive TMS plus anodal transcranial DCS prevents transient decline in bimanual movement induced by contralesional inhibitory rTMS after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012; 26 (8): 988–98. <https://doi.org/10.1177/1545968311433295>
31. Hsu W.Y., Cheng C.H., Liao K.K., Lee I.H., Lin Y.Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2012; 43 (7): 1849–57. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.649756>
32. Hao Z., Wang D., Zeng Y., Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (5): CD008862. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008862.pub2>
33. Le Q., Qu Y., Tao Y., Zhu S. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014; 93 (5): 422–30. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000027>
34. Harvey R.L., Edwards D., Dunning K., Fregni F., Stein J., Laine J., Rogers L.M., Vox F., Durand-Sanchez A., Bockbrader M., Goldstein L.B., Francisco G.E., Kinney C.L., Liu C.Y. Randomized Sham-Controlled Trial of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery in Stroke. *Stroke*. 2018; 49 (9): 2138–2146. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020607>
35. Yeung J.T., Young I.M., Doyen S., Teo C., Sughrue M.E. Changes in the Brain Connectome Following Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation. *Cureus*. 2021; 13 (10): e19105. <https://doi.org/10.7759/cureus.19105>
36. Li X., Lin Y.L., Cunningham D.A., Wolf S.L., Sakaie K., Conforto A.B., Machado A.G., Mohan A., O'Laughlin K., Wang X., Widina M., Plow E.B. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Contralesional Dorsal Premotor Cortex for Upper Extremity Motor Improvement in Severe Stroke: Study Protocol for a Pilot Randomized Clinical Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2022; 1–8. <https://doi.org/10.1159/000521514>
37. Meng Y., Zhang D., Hai H., Zhao Y.Y., Ma Y.W. Efficacy of coupling intermittent theta-burst stimulation and 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance upper limb motor recovery in subacute stroke patients: A randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci*. 2020; 38 (1): 109–118. <https://doi.org/10.3233/RNN-190953>
38. Bortoletto M., Veniero D., Thut G., Miniussi C. The contribution of TMS-EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 49: 114–24. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.014>
39. Haddad A.F., Young J.S., Berger M.S., Tarapore P.E. Preoperative Applications of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Neurol*. 2021; 11: 628903. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.628903>
40. Dadario N.B., Brahmag B., Yeung J., Sughrue M.E. Reducing the Cognitive Footprint of Brain Tumor Surgery. *Front Neurol*. 2021; 12: 711646. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.711646>
41. Einstein E.H., Dadario N.B., Khilji H., Silverstein J.W., Sughrue M.E., D'Amico R.S. Transcranial magnetic stimulation for post-operative neurorehabilitation in neuro-oncology: a review of the literature and future directions. *J Neurooncol*. 2022; 157 (3): 435–443. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03987-9>

Статья поступила / Received 19.07.22
Получена после рецензирования / Revised 27.08.22
Принята к публикации / Accepted 29.08.22

Сведения об авторах

Войтенков Владислав Борисович, к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики¹, доцент кафедры нервных болезней и нейрореабилитации². E-mail: vlad203@inbox.ru. РИНЦ: 643867. ORCID: 0000-0003-0448-7402

Екушева Евгения Викторовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации², с.н.с. лаборатории «Проблемы старения» НИУ³. ORCID: 0000-0002-3638-6094

Маслюкова Анна Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры биохимии⁴.

Климкин Андрей Васильевич, к.м.н., и.о. руководителя научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики¹

Бедова Мария Алексеевна, м.н.с. научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики¹. ORCID: 0000-0001-8924-5300

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

Автор для переписки: Войтенков Владислав Борисович. E-mail: vlad203@inbox.ru

Для цитирования: Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Маслюкова А.В., Климкин А.В., Бедова М.А. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция: вопрос о точности. *Медицинский алфавит*. 2022; (21): 27–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-27-31>.

About authors

Voitenkov Vladislav B., PhD Med, head of Clinical Dept of Neurophysiology¹, associate professor of Dept of Nervous Diseases and Neurorehabilitation². E-mail: vlad203@inbox.ru. RINC: 643867. ORCID: 0000-0003-0448-7402

Ekusheva Evgenia V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Nervous Diseases and Neurorehabilitation², senior researcher at Laboratory 'Problems of Aging' of National Research University³. ORCID: 0000-0002-3638-6094

Maslyukova Anna V., PhD Med, associate professor at Biochemistry Dept.⁴

Klimkin Andrey V., PhD Med, acting head of Scientific Dept of Neurophysiology¹

Bedova Mariia A., junior researcher at Research Dept of Neurophysiology¹. ORCID: 0000-0001-8924-5300

¹Pediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

²Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

³Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

⁴Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

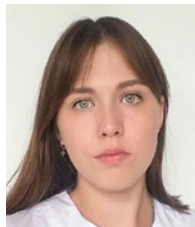
Corresponding author: Voitenkov Vladislav B. E-mail: vlad203@inbox.ru

For citation: Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Maslyukova A.V., Klimkin A.V., Bedova M.A. Navigated transcranial magnetic stimulation: Question of accuracy. *Medical alphabet*. 2022; (21): 27–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-27-31>.

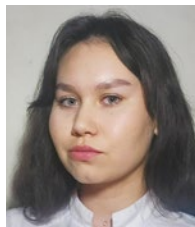
Особенности этиопатогенетических факторов и течения инсульта после перенесенной коронавирусной инфекции



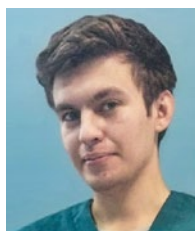
Н. В. Комиссарова



К. А. Акбаева



А. А. Неклюдова



И. А. Соковнин



Д. О. Шурафина

Н. В. Комиссарова^{1,4}, К. А. Акбаева¹, А. А. Неклюдова¹, И. А. Соковнин¹,
Д. О. Шурафина¹

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

²БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртии, г. Ижевск

РЕЗЮМЕ

Нарушение мозгового кровообращения является одним из наиболее тяжелых осложнений COVID-19. Развивающиеся на фоне коронавирусной инфекции инсульты чаще связаны с окклюзией крупных сосудов, имеют более тяжелое течение. Частота инсультов, связанных с COVID-19, по данным разных авторов, колеблется в пределах 1–6%.

Цель исследования. Изучение этиопатогенетических факторов, особенностей течения инсульта после перенесенной коронавирусной инфекции, анализ возможной взаимосвязи тяжести перенесенного COVID-19 и тяжести инсульта.

Материалы и методы. Наблюдение 110 пациентов неврологического отделения БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртии за период 2020–2021 годов с подтвержденным ишемическим или геморрагическим инсультом, возникшим после перенесенного COVID-19. Статистическая обработка данных проводилась в Microsoft Excel 2013, MedCalc.

Результаты. В структуре сопутствующих заболеваний у обследуемых преобладали гипертоническая болезнь, атеросклероз, нарушение ритма сердца. В 88,0% случаев у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдался ишемический инсульт, преимущественно поражение касалось каротидного бассейна (55,5%). У пациентов чаще возникали очаговые неврологические симптомы, среди которых преобладали гемипарезы и гемиплегии. Особенностями результатов лабораторной диагностики является наличие коагулопатии, почечно-печеночной недостаточности – повышение уровня фибриногена, Д-димеров, креатинина, мочевины, протеинурия. По данным нейровизуализации, в 54,5% случаев очаг инсульта составлял более 15 мм, при дуплексном сканировании сосудов в 95,0% случаев были обнаружены признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий, сонных артерий – в 54,5% случаев. Путем корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь тяжести перенесенного COVID-19 и клинических проявлений инсульта. Большая часть инсультов возникла у обследуемых в сроки 1–6 месяцев (40,9%) после перенесенного COVID-19.

Выводы. В развитии инсульта после COVID-19 значительную роль играют коагулопатия, наличие почечно-печеночной недостаточности, сердечно-сосудистой сопутствующей патологии, где большую значимость имеют гипертоническая болезнь, атеросклероз. Тяжесть инсульта взаимосвязана с тяжестью перенесенного COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, COVID-19, коронавирусная инфекция, этиопатогенез, коагулопатия, тромбоз, гипертоническая болезнь.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of etiopathogenetic factors and course of stroke after coronavirus infection

N. V. Komissarova^{1,2}, K. A. Akbaeva¹, A. A. Neklyudova¹, I. A. Sokovnin¹,
D. O. Shuravina¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russia

SUMMARY

Disorder of coronary circulation is one of the most severe complications of COVID-19. Strokes that develop against the background of coronavirus infection are more often associated with occlusion of large vessels and have a more severe course. The frequency of strokes associated with COVID-19, according to different authors, ranges from 1 to 6%.

Objective. To analyze the etiopathogenetic factors, the course of stroke after a coronavirus infection, and to analyze the possible relationship between the severity of COVID-19 and the severity of stroke.

Materials and methods. Observation of 110 patients of the neurological department of the First Republican Clinical Hospital of Udmurtia for the period from 2020 to 2021 with confirmed ischemic or hemorrhagic stroke associated with COVID-19. Statistical data processing was carried out in Microsoft Excel 2013, MedCalc.

Results. Hypertension, atherosclerosis, and cardiac arrhythmia predominated in the structure of comorbidities in the examined patients. In 88.0% of cases, ischemic stroke was observed in patients after infection, mainly the lesion concerned the carotid basin (55.5%). Patients more often had focal neurological symptoms, among which hemiparesis and hemiplegia prevailed. Features of the results of laboratory diagnostics is the presence of coagulopathy, renal and hepatic insufficiency: increased levels of fibrinogen, D-dimers, creatinine, urea, proteinuria. According to neuroimaging data, in 54.5% of cases, the stroke focus was more than 15 mm; duplex scanning of vessels in 95.0% of cases revealed signs of atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, carotid arteries – in 54.5% of cases. Correlation analysis revealed the relationship between the severity of COVID-19 and the clinical manifestations of stroke. Most of the strokes occurred in the subjects within 1–6 months (40.9%) after suffering COVID-19.

Conclusion. In the development of stroke after suffering COVID-19, coagulopathy, renal liver failure, cardiovascular comorbidities, especially hypertension, and atherosclerosis play a significant role. Stroke severity is correlated with the severity of COVID-19.

KEYWORDS: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, COVID-19, coronavirus infection, etiopathogenesis, coagulopathy, thrombosis, hypertension.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Актуальность проводимого исследования обусловлена недостаточной изученностью формирования и течения инсульта после перенесенного COVID-19. Высокая социальная значимость заключается в снижении трудоспособности, высокой инвалидизации и смертности данного контингента больных. Лидирующая роль среди осложнений COVID-19 со стороны нервной системы принадлежит инсульту (преимущественно ишемическому) [1, 2].

Проявления инсульта могут отражать либо прямое действие вируса, либо нарушение регуляции иммунного ответа, которые сходятся в гиперовоспалительных процессах и дисфункции свертывающей системы крови [3, 4, 5]. Смерть ткани головного мозга, наблюдаемая при ишемическом и геморрагическом инсульте, приводит к избыточному высвобождению DAMP, что, в свою очередь, оказывает прямое повреждающее воздействие на эндотелий сосудов, способствуя нарушению ГЭБ, попаданию цитокинов, вирусных частиц в паренхиму мозга [6]. Во время гиперовоспалительного состояния COVID-19 перепроизводство провоспалительных белков острого ответа и молекул адгезии вместе с циркулирующими активированными лейкоцитами может привести к усилению локального воспалительного процесса в ишемизированном участке мозга. Это может быть одним из возможных объяснений повышенной тяжести инсульта у пациентов с COVID-19 [7].

В одном из метаанализов у пациентов, страдающих тяжелой формой COVID-19, было выявлено пятикратное увеличение риска инсульта, клинические и рентгенологические результаты заболевания были хуже, чем у пациентов без COVID-19 [6]. Вероятно, существует несколько факторов, способствующих увеличению тяжести инсульта и смертности у этих пациентов [7].

К особенностям проявлений инсульта, по мнению некоторых авторов, относятся склонность к окклюзии крупных сосудов, многоочаговость инсульта. А поражение мелких сосудов головного мозга, церебральный венозный тромбоз и внутримозговое кровоизлияние встречаются реже [8]. Важно отметить, что в большинстве случаев у пациентов уже имеются основные факторы риска развития сосудистых заболеваний (в частности, гипертоническая болезнь, атеросклероз [2, 9, 10, 11]) и, следовательно, в этой группе инфекция может представлять собой триггер [12]. Недостаточное количество публикаций, разночтение полученных результатов инсульта после перенесенного COVID-19 послужили основанием для данного исследования.

Цель исследования

Выявить этиопатогенетические факторы, особенности течения инсульта после перенесенной коронавирусной инфекции, проанализировать возможную взаимосвязь тяжести перенесенного COVID-19 и тяжести инсульта, оценить сроки возникновения инсульта после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 110 пациентов с диагностированным острым нарушением мозгового кровообращения в 2020–2021 годы, которые ранее перенесли COVID-19.

Критериями подтверждения COVID-19 являлись лабораторные тесты (ПЦР-диагностика) и характерные признаки поражения легочной ткани при диагностировании поражения соответствующей локализации. Стоит отметить, что все пациенты получали полный объем лечения по основному заболеванию и по сопутствующей патологии в соответствии с приказами и стандартами по нозологии. При диагностированной новой коронавирусной инфекции – в соответствии с временными клиническими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции (версия 1–7). Для диагностирования и лечения церебрального инсульта использовались стандарт специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение) (приказ МЗ РФ № 1692н от 29.12.2012); стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (приказ МЗ РФ № 1740н от 29.12.2012); стандарт специализированной медицинской помощи при субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияниях (приказ МЗ РФ № 395ан от 01.07.2015); стандарт скорой медицинской помощи при инсульте (приказ МЗ РФ № 1282 от 20.12.2012).

Обследование всех больных включало неврологический осмотр, ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий, ЭКГ, эхокардиографию, проведение нейровизуализации – КТ (компьютерной томографии), МРТ (магнитно-резонансной томографии) головного мозга, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмму, коагулограмму.

Оценка степени тяжести инсульта производилась по шкале инсульта Национального института здоровья (the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Для оценки функционального исхода использовалась шкала Рэнкина. Оценка коморбидности осуществлялась с помощью расчета индекса М. Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013, MedCalc. С целью статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 70,5 года (диапазон от 46 до 89 лет): у мужчин – 69,0 года, у женщин – 71,4. По гендерному типу лица женского пола составили 58,2% ($n = 64$), мужского – 41,8% ($n = 46$).

Семейный анамнез был отягощен у 41 (37,3%) обследуемого, острое нарушение мозгового кровообращения встречалось в 41,46% ($n = 17$) случаев, гипертоническая болезнь – в 36,59% ($n = 15$) случаев, ишемическая болезнь сердца – в 24,39% ($n = 10$) случаев. Реже наблюдались онкологические заболевания – в 21,95% ($n = 9$) случаев, инфаркт миокарда – в 17,07% ($n = 7$), сахарный диабет – в 12,20% ($n = 5$). У 69 обследуемых семейный анамнез неизвестен.

Данные о наличии или отсутствии вредных привычек были выяснены у 83 человек. Встречались курение и употребление алкоголя у 14,50% ($n = 12$) и 12,50% ($n = 10$) пациентов соответственно.

Индекс коморбидности составил $6,31 \pm 2,02$. Сопутствующая патология встречалась у всех обследуемых. У больных отмечено наличие атеросклероза в 56,4% ($n =$

62) случаев, нарушения ритма сердца – в 63,6% ($n = 70$), варикозной болезни – в 58,2% ($n = 64$), ишемической болезни сердца – в 57,3% ($n = 63$), сахарного диабета – в 30,9% ($n = 34$) случаев. Гипертоническая болезнь III стадии была отмечена у 80,0% ($n = 88$) обследуемых, у 1,8% ($n = 2$) стадия не была уточнена, у остальных гипертоническая болезнь отсутствовала. Гипертоническая болезнь I степени – у 4,5% ($n = 5$), II степени – у 5,5% ($n = 6$), III степени – у 71,8% ($n = 79$) обследуемых.

Согласно данным Федерального регистра переболевших COVID-19, большинство обследуемых перенесли коронавирусную инфекцию средней степени тяжести – 85,4% ($n = 94$), 9,1% ($n = 10$) – тяжелой степени у 5,5% ($n = 6$) была зарегистрирована легкая степень тяжести инфекции. В нашем исследовании установлено, что развитие ОНМК после перенесенного COVID-19 в 23,6% ($n = 26$) случаев приходится на временной промежуток от 6 месяцев до года, в 22,7% ($n = 25$) случаев – на промежуток 3–6 месяцев, в 18,2% ($n = 20$) случаев – на промежуток 1–3 месяца, в 18,2% ($n = 20$) случаев – на промежуток 1–10 дней, в 10,9% ($n = 12$) случаев – от 10 дней до месяца и в 6,4% ($n = 7$) случаев до возникновения инсульта прошло более года.

Изучение особенностей возникшего инсульта показало значительное преобладание случаев ишемических инсультов по сравнению с геморрагическими. Доля пациентов с ишемическим инсультом составила 88% ($n = 97$), в то время как число пациентов с проявлениями геморрагического инсульта составило 12% ($n = 13$). Транзиторная ишемическая атака предшествовала инсульту у 20% ($n = 22$) пациентов. Повторный ишемический инсульт выявлен у 7,27% ($n = 8$) и геморрагический инсульт – у 0,91% ($n = 1$) пациентов.

По локализации очага инсульта выявлены следующие особенности. Преобладали пациенты с поражением каротид-

ного бассейна – 55,50% ($n = 61$). Доля пациентов с поражением вертебрально-базиллярного бассейна составила 45,50% ($n = 49$). Ишемический атеротромботический инсульт отмечался в 36,08% ($n = 35$) случаев, кардиоэмболический – в 27,84% ($n = 27$), лакунарный – в 23,71% ($n = 23$) случаев. Ишемический инсульт другой установленной этиологии отмечался у 4,12% ($n = 4$) обследуемых, неустановленной этиологии – у 8,25% ($n = 8$) от числа всех ишемических инсультов. Внутримозговое субкортикальное кровоизлияние в полушарие отмечалось в 84,62% ($n = 11$) случаев, множественная локализация кровоизлияний – в 15,38% ($n = 2$) случаев от числа всех геморрагических инсультов.

По выраженности неврологических нарушений у пациентов после перенесенного инсульта наблюдались двигательные нарушения, основу которых составили гемипарезы и гемиплегии в 61,80% случаев ($n = 68$). Парез мимической мускулатуры наблюдался в 40,00% ($n = 44$) случаев. Выявлены нарушения чувствительности в 21,81% случаев ($n = 24$), глазодвигательные – в 20,00% ($n = 22$), речевые – в 18,20% ($n = 20$) и когнитивные – в 3,63% ($n = 4$) случаев. Встречались также такие синдромы, как вестибуломозжечковый в 20,90% ($n = 23$) случаев, псевдобульбарный – в 20,00% ($n = 22$) случаев, бульбарно-псевдобульбарный – в 5,45% ($n = 6$), бульбарный – в 4,54% ($n = 5$) случаев. Кроме того, инсульт клинически проявлялся общемозговой неврологической симптоматикой в 30,00% ($n = 33$) случаев.

По данным оценочной шкалы тяжести инсульта NIHSS, преобладали пациенты с инсультом средней степени тяжести – 38,2% ($n = 42$) и легкой степени тяжести – 36,4% ($n = 40$), у 25,5% ($n = 28$) пациентов был инсульт тяжелой степени тяжести. Согласно шкале исходов Рэнкина при поступлении преобладали пациенты с легким нарушением жизнедеятельности (2 балла) – 21,8% ($n = 24$), выраженным (4 балла) и грубым (5 баллов) нарушением жизнедеятельности в равной доле в каждой группе у 20,9% ($n = 23$) пациентов. Умеренные нарушения жизнедеятельности имели 20,0% ($n = 22$) пациентов, не было симптомов заболевания у 16,4% ($n = 18$).

Лабораторные данные, отражающие клинко-метаболические параметры у больных, приведены в таблице. Были установлены следующие особенности: коагулопатия (повышенный уровень фибриногена, D-димеров, МНО, АЧТВ); изменения уровня показателей, свидетельствующих о наличии печеночной и почечной дисфункции (повышенный уровень белка в моче, печеночных трансаминаз, билирубина, мочевины и креатинина в крови).

Все случаи острого инсульта были подтверждены при помощи методов нейровизуализации – компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии. Согласно полученным данным, чаще поражались лобные (37,3%), височные (23,6%) и теменные (31,8%) доли. Кроме того, повреждение затылочных долей отмечалось в 16,4% случаев, мозжечка – в 12,7% и ствола мозга – в 12,7% случаев. Очаг инсульта отсутствовал в 9,1% ($n = 10$) случаев, размером менее 15 мм отмечался в 17,3% ($n = 19$) случаев, очаг более 15 мм – в 54,5% ($n = 60$), в остальных случаях размер очага не был указан.

По данным электрокардиографического исследования, у пациентов были выявлены следующие изменения: гипертрофия миокарда в 46,4% ($n = 51$) случаев, аритмия – в 35,5% ($n = 39$), блокады – в 26,4% ($n = 29$), фибрилляция

Таблица
Результаты лабораторной диагностики

Показатели Референсные значения	Среднее значение нормы, n (%) M ± m	Отклонение от нормы, n (%) M ± m	Изменения показателей в промежутке до 3 месяцев у пациентов с отклонением от нормы, n (%) M ± m
МНО 0,8–1,2	95 (86,40) 1,10 ± 0,60	15 (13,6) 2,51 ± 1,40	5 (33,3) 2,50 ± 1,80
АЧТВ 21,0–36,5 с	83 (75,40) 32,10 ± 3,50	25 (22,7) 51,20 ± 5,20	10 (40) 54,40 ± 16,90
Фибриноген 2–4 г/л	72 (65,40) 2,80 ± 0,70	35 (31,8) 5,20 ± 1,20	11 (31,4) 4,30 ± 1,90
D-димер 0–0,4 мкг/мл	90 (81,80) 0,20 ± 0,09	29 (26,4) 4,27 ± 1,90	10 (34,5) 4,90 ± 2,20
АСТ 0–40 Ед/л	98 (89,00) 28,00 ± 5,40	12 (10,9) 185,50 ± 121,20	3 (25) 75,50 ± 55,40
АЛТ 0–40 Ед/л	106 (95,40) 21,40 ± 1,80	15 (13,6) 121,40 ± 0,67	6 (40) 59,40 ± 19,80
Креатинин 53–97 мкмоль/л	70 (63,63) 87,20 ± 8,20	37 (33,6) 165,60 ± 81,30	14 (37,8) 103,30 ± 104,10
Мочевина 3,2– 7,3 ммоль/л	74 (67,27) 6,40 ± 0,80	33 (30%) 17,50 ± 12,00	11 (33,3%) 19,30 ± 12,50
Билирубин общий 3,4–17,1 мкмоль/л	103 (93,60) 7,60 ± 3,20	13 (11,8) 34,92 ± 19,70	5 (38,5) 35,40 ± 23,10
Белок в моче 0,00–0,14 г/л	81 (72,70) 0,010 ± 0,002	32 (29) 0,68 ± 0,50	11 (34,4) 0,20 ± 0,18

предсердий – в 24,4% ($n = 29$), экстрасистолии – в 22,7% ($n = 25$), тахикардия – в 13,6% ($n = 15$), брадикардия – в 10,9% ($n = 12$), ишемические изменения – в 9% ($n = 10$) случаев. По результатам проведения эхокардиографического исследования, фракция выброса составила $57,9 \pm 8,8\%$.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов проводилось во всех случаях. При выполнении исследования были выявлены эхографические признаки стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий у 95,5% ($n = 105$), сонных артерий – у 54,5% ($n = 60$); извитость позвоночных артерий – у 27,3% ($n = 30$) обследуемых.

Были выписаны 50,9% ($n = 56$) пациентов с улучшениями по шкале Рэнкина от 2 до 5 баллов, переведены в другие отделения для реабилитации – 22,7% ($n = 25$), для лечения сопутствующей патологии – 5,5% ($n = 6$). Число летальных исходов в исследуемой группе составило 20,9% ($n = 23$) с преобладанием пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести инсульта.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи средней силы между степенью тяжести перенесенного COVID-19 и степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS ($r = 0,326$; $p = 0,0005$); между степенью тяжести COVID-19 и исходом по шкале Рэнкина ($r = 0,334$; $p = 0,0410$); связи слабой силы между индексом коморбидности и степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS ($r = 0,108$; $p = 0,0500$) и исходом по шкале Рэнкина ($r = 0,101$; $p = 0,0490$).

Обсуждение

Таким образом, в исследуемой группе преобладали пациенты пожилого возраста, индекс коморбидности которых был повышен. Вероятнее всего, имело значение то, что обследованные больные принадлежат к старшей возрастной группе. Согласно мнению М. Фортина, коморбидность увеличивается с возрастом, а наличие коморбидных заболеваний может ухудшать прогноз пациентов, перенесших инсульт. Также нами установлено, что индекс коморбидности был связан корреляционной связью слабой силы со степенью тяжести инсульта.

Лидирующими коморбидными заболеваниями у больных оказались гипертоническая болезнь, атеросклероз, нарушения ритма сердца. В исследуемой группе у каждого пятого наблюдался летальный исход. Согласно литературным данным, сердечно-сосудистая коморбидность достоверно влияет на функциональный исход у пациентов с инсультом различного характера и ТИА, утяжеляя исход заболевания [13, 14].

При анализе данных было выявлено значительное преобладание числа ишемических инсультов по сравнению с геморрагическими, что согласуется с данными литературы [15, 16]. Патогенетически у исследуемых преобладали атеротромботические и кардиоэмболические варианты ишемического инсульта. При дуплексном сканировании экстракраниальных сосудов были найдены признаки атеросклероза брахиоцефальных и сонных артерий. По результатам нейровизуализации обнаруживались очаги крупных размеров преимущественно в лобных, височных, теменных долях, частая локализация патологических изменений в данных структурах объясняется поражением каротидного бассейна.

Согласно данным лабораторных исследований, у пациентов были выявлены признаки коагулопатии, поражения

и декомпенсации функции внутренних органов. Кроме того, 30–40% больных среди имевших отклонения относились к группе, временной промежуток которых от перенесенного COVID-19 до развития инсульта составлял до 3 месяцев. Повышенный уровень печеночных трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина и протеинурия объясняется прямым повреждающим эффектом вируса, учитывая высокую экспрессию рецепторов ACE-2 на поверхности клеток эндотелия сосудов за счет входа вируса в клетки и создания протромботической среды в пораженном эпителии. Опосредованное персистирующей инфекцией поражение, характеризующееся повышением концентрации фактора Виллебранда и нарастающим эндотелиалитом, которое возникает в сосудистом русле легких, почек, сердца, печени пациентов с COVID-19, провоцирует излишнюю выработку тромбина, ингибирование фибринолиза, активацию системы комплемента, что, в свою очередь, инициирует воспаление, микроциркуляторные нарушения и образование микротромбов [17]. Повышенный уровень D-димера и фибриногена можно объяснить чрезмерной активацией каскада коагуляции, так как вирусные инфекции вызывают системный воспалительный ответ с дисбалансом между прокоагулянтными и антикоагулянтными гомеостатическими механизмами. Коагулопатия в конечном итоге, переходя во внутрисосудистую диссеминированную коагуляцию, вызывает микротромбоз сосудов и нарушение микрогемодикуляции [4, 5].

При проведении эхокардиографии отмечалось снижение фракции выброса у пациентов. Известно, что риск развития инсульта находится в обратной зависимости от фракции выброса левого желудочка сердца: риск развития инсульта увеличивается на 18% при снижении фракции выброса на 5% и составляет 0,8% в год при фракции выброса от 29 до 35% и 1,7% в год – при фракции выброса 28% и менее [18].

При электрокардиографии у некоторых пациентов была обнаружена фибрилляция предсердий. Согласно данным литературы, фибрилляция предсердий составляет около половины всех случаев кардиальной эмболии и повышает риск развития инсульта в 3–4 раза. У больных с фибрилляцией предсердий риск инсульта возрастает с увеличением возраста, при наличии сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ранее возникших эпизодов тромбоэмболии [8].

Клинически среди пациентов преобладал инсульт средней степени тяжести, а у четверти наблюдалась тяжелая степень по данным шкалы NIHSS; по шкале исходов Рэнкина чаще наблюдались инсульты с выраженными, грубыми и легкими нарушениями жизнедеятельности. При этом пациенты чаще переносили коронавирусную инфекцию средней степени тяжести. Также анализ данных по степеням тяжести COVID-19 показал, что среднетяжелое и тяжелое течение инсульта отмечалось преимущественно у больных, имеющих соматическую отягощенность по нескольким заболеваниям. Риск более тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода у пациентов старших возрастных групп связан со снижением функций иммунной системы, происходящим с возрастом, снижением физиологических резервов, полиморбидностью [19]. При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая связь между тяжестью перенесенного COVID-19 и инсульта, то есть

с увеличением тяжести коронавирусной инфекции инсульт протекал у пациентов с более тяжелой симптоматикой и приводил к более значительным нарушениям жизнедеятельности. Летальный исход был у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести инсульта.

По результатам нашего исследования, инсульт чаще возникал во временные промежутки 1–6 месяцев, от 6 месяцев до года после перенесенного COVID-19. Установлено, что сроки возникновения инсульта после COVID-19 нами получены более длительные по сравнению с данными других источников [9, 10, 12]. Но стоит отметить, что крупные исследования по ведению больных с инсультом после COVID-19 отсутствуют, поэтому достоверно судить о сроках возникновения нельзя.

Заключение

Полученные результаты позволяют высказать суждение об особенностях этиопатогенетических факторов и течения инсульта, ассоциированного с COVID-19. SARS-CoV-2 является триггером для развития инсультов у больных с имеющимися сосудистыми факторами риска (большую значимость имеет гипертоническая болезнь, атеросклероз), так как COVID-19 увеличивает эндотелиальную патологию и ее основные системные проявления, включая гиперкоагуляцию и тромботические осложнения. Также в развитии инсульта после перенесенного COVID-19 значительную роль играет наличие почечно-печеночной недостаточности. Согласно данным исследования, тяжесть инсульта коррелирует с тяжестью перенесенного COVID-19.

Исследование подчеркивает важность профилактики и дифференцированного патофизиологического подхода в лечении данного контингента больных, а также своевременного обследования больных, перенесших COVID-19, для выявления факторов риска инсульта и ранней диагностики возможных неврологических расстройств.

Список литературы / References

1. Vogrig A., Bagatto D., Gigli G.L., Cobelli M., D'Agostini S., Brà C. et al. Causality in COVID-19-associated stroke: a uniform case definition for use in clinical research. *J Neurol.* 2021; 268 (3): 758–761. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10103-2>
2. Morassi M., Bagatto D., Cobelli M., D'Agostini S., Gigli G.L., Brà C. et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.* 2020; 267 (8): 2185–2192. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09885-2>
3. Allegra A., Innaro V., Allegra A.G., Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann. Hematol.* 2020; 99 (9): 1953–1965. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04182-4>

4. Iadecola C., Anrather J., Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell.* 2020; 183 (1): 16–27. e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>
5. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135 (23): 2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>
6. Sagris D., Papanikolaou A., Kvernland A., Korompaki E., Frontera J.A., Troxel A.B. et al. COVID-19 and ischemic stroke. *European Journal of Neurology.* 2021; 28 (11): 3826–3836. <https://doi.org/10.1111/ene.15008>
7. Ntaios G., Michel P., Georgiopoulos G., Guo Y., Li W., Xiong J. et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: the global COVID-19 stroke registry. *Stroke.* 2020; 51 (9): e254–e258. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031208>
8. Vogrig A., Gigli G.L., Brà C., Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neuroscience Letters.* 2021; 743: 135564. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135564.
9. Fridman S., Bullrich M.B., Jimenez-Ruiz A., Costantini P., Shah P., Just C. et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology.* 2020; 95 (24): e3373–e3385. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010851>
10. Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; 5 (3): 279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>
11. Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (12): 109–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
12. Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus infection. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov.* 2020; 120 (12): 109–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
13. Merkle A.E., Parikh N.S., Mir S., Gupta A., Kamel H., Lin E. et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (11): 1–7. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>
14. Orlova A.S., Silina E.V., Rumyantseva S.A., et al. Specific features of free radical processes in comorbid patients with acute stroke and transient ischemic attack. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014; (25): 34–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-25-34-41>
15. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 71–79.
16. Путилина М.В. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 71–79.
17. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
18. Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач.* 2006; 5: 29–34.
19. Путилина М.В., Солдатов М.А. Cerebral strokes in old age. Features of the clinical picture, course, treatment. *Doctor.* 2006; 5: 29–34.
20. Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Y., Balykova L.A., Pushkar D.Y. COVID-19 – a set of symptoms or a systemic pathology? Clinical lecture. Part 1. Details of multiple organ damage. *Infectious Diseases: News, Opinion, Education.* 2020; 9 (3): 3–9. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-3-9>
21. Струтинский А.В., Голубев Ю.Ю., Струтинский В.А., Тришина В.В., Бекетова Е.Ю., Шведов Ю.А. Эхокардиографические маркеры повышенного риска развития ишемического инсульта у больных гипертонической болезнью. *Лечебное дело.* 2018; 1 (1) 72–80. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-11986>
22. Strutynsky A.V., Golubev Yu. Yu., Strutynsky V.A., Trishina V.V., Beketova E. Yu., Shvedov Yu. A. Echocardiographic markers of increased risk of ischemic stroke in hypertensive patients. *Medical Business.* 2018; 1 (1) 72–80. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-11986>
23. Tkacheva O.N., Kotovskaya Y.V., Aleksanyan L.A., Milto A.S., Naumov A.V., Strazhesko I.D. et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. *Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020; 19 (3): 2601. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2601>

Статья поступила / Received 16.06.22

Получена после рецензирования / Revised 05.07.22

Принята к публикации / Accepted 15.07.22

Сведения об авторах

Комиссарова Наталья Валерьевна, к.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики¹, рук. РЦ².
ORCID: 0000-0002-1319-9616

Акбаева Карина Алексеевна, студентка IV курса¹.
ORCID: 0000-0003-2745-0311

Неклюдова Анна Алексеевна, студентка IV курса¹.
E-mail: annanews1906@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5736-6669

Соковнин Иван Алексеевич, студент IV курса¹. ORCID: 0000-0002-3102-5257

Шуравина Дарья Олеговна, студентка IV курса¹. ORCID: 0000-0001-9859-4828

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск
²БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртии, г. Ижевск

Автор для переписки: Неклюдова Анна Алексеевна. E-mail: annanews1906@gmail.com

About authors

Komissarova Natalia V., PhD Med, head of Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics¹, head of RSC². ORCID: 0000-0002-1319-9616

Akbaeva Karina A., 4th year student¹. ORCID: 0000-0003-2745-0311

Neklyudova Anna A., 4th year student¹. E-mail: annanews1906@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5736-6669

Sokovnin Ivan A., 4th year student¹. ORCID: 0000-0002-3102-5257

Shuravina Daria O., 4th year student¹. ORCID: 0000-0001-9859-4828

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russia

Corresponding author: Neklyudova Anna A. E-mail: annanews1906@gmail.com

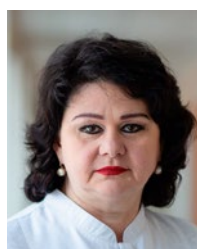
For citation: Komissarova N.V., Akbaeva K.A., Neklyudova A.A., Sokovnin I.A., Shuravina D.O. Features of etiopathogenetic factors and course of stroke after coronavirus infection. *Medical alphabet.* 2022; (21): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-32-36>.



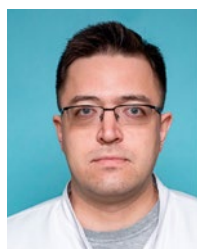
Оценка тревожно-депрессивного статуса у пациентов с различными формами туберкулеза легких



А. Ю. Березанцев



Н. Л. Карпина



Д. А. Минович



А. В. Масыкин

А. Ю. Березанцев^{1,2}, Н. Л. Карпина³, Д. А. Минович^{2,3}, А. В. Масыкин¹

¹ГБУЗ Московской области «Центральная клиническая психиатрическая больница», Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы»

³ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы обусловливается высокой распространенностью тревожно-депрессивных расстройств у больных с соматической патологией, в том числе туберкулезом. Целью проведенного исследования стало изучение уровня тревоги и депрессии среди пациентов с туберкулезом легких, проходящих лечение в условиях стационара с учетом клинической формы туберкулеза легких, параметров возраста и пола. С помощью шкалы HADS было проведено скрининговое тестирование 500 пациентов, проходящих стационарное лечение в связи с туберкулезом легких. Выборка состояла из 274 пациентки женского и 226 мужчины мужского пола в возрасте от 18 до 72 лет. Проведенное исследование показало наличие тревоги и (или) депрессии различной степени выраженности по шкале HADS практически у половины (42,4%) опрошенных. Приблизительно у 30% пациентов с симптомами тревоги также была диагностирована вероятная депрессия. Распространенность сопутствующей депрессии и тревоги среди больных туберкулезом была особенно высокой среди пациентов с инфильтративной формой патологии. Наиболее высокие показатели тревоги и депрессии выявлялись у пациенток женского пола и молодого возраста. Проведенное исследование показало, что туберкулезным клиникам необходимо разработать рекомендации по скринингу, диагностике и лечению тревожно-депрессивных расстройств у больных туберкулезом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез легких, тревога, депрессия, тревожно-депрессивные расстройства, шкала HADS.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Assessment of anxiety-depressive status in patients with various forms of pulmonary tuberculosis

A. Yu. Berezantsev^{1,2}, N. L. Karpina³, D. A. Minochkin^{2,3}, A. V. Masyakin¹

¹Central Clinical Psychiatric Hospital, Moscow, Russia

²Psychiatric Clinical Hospital No. 1 n.a. N. A. Alekseev, Moscow, Russia

³Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

SUMMARY

The urgency of the problem is caused by the high prevalence of anxiety-depressive disorders in patients with somatic pathology, including tuberculosis. The aim of the study was to study the level of anxiety and depression among patients with pulmonary tuberculosis undergoing treatment in a hospital setting, taking into account the clinical form of pulmonary tuberculosis, age and gender parameters. Screening testing of 500 patients undergoing inpatient treatment for pulmonary tuberculosis was carried out using the HADS scale. The sample consisted of 274 female and 226 male patients aged 18 to 72 years. The study showed the presence of anxiety and/or depression of varying severity on the HADS scale in almost half of the respondents (42.4%). Approximately 30% of patients with anxiety symptoms were also diagnosed with probable depression. The prevalence of concomitant depression and anxiety among tuberculosis patients was especially high among patients with an infiltrative form of pathology. The highest rates of anxiety and depression were detected in female and young patients. The study showed that tuberculosis clinics need to develop recommendations for screening, diagnosis and treatment of anxiety and depressive disorders in tuberculosis patients.

KEYWORDS: pulmonary tuberculosis, anxiety, depression, anxiety-depressive disorders, HADS scale.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Любое хроническое заболевание затрудняет социальную адаптацию пациента во всех возрастных периодах, в первую очередь за счет нарушения личностно-средового взаимодействия и изменений системы отношений личности в связи с болезнью [1]. Проблема туберкулеза

на протяжении десятилетий продолжает сохранять актуальность. Так, в настоящее время Организация Объединенных Наций и другие международные организации придают огромное значение вопросам распространения в мире туберкулеза. По состоянию на начало 2022 года

туберкулезом заболело в среднем 125 человек на каждые 100 тыс. населения, при этом основные эпидемиологические показатели по туберкулезу за последние 11 лет имели тенденцию к снижению. Средняя цифра заболеваемости падает примерно на 1–2 % в год. В Российской Федерации за последние 10 лет также отмечается стабильное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. На начало 2022 года уровень заболеваемости туберкулезом в нашей стране составляет 48 человек на 100 тыс. жителей. Тем не менее каждый год регистрируется около 10 млн новых случаев заболевания туберкулезом в мире, почти 2 млн человек умирают от него [2]. Высокая заболеваемость туберкулезом оказывает колоссальную нагрузку на систему здравоохранения, а также имеет социальные последствия и приводит к экономическим потерям стран, поскольку туберкулез в основном поражает трудоспособное население [3]. Кроме того, Россия, наряду с Китаем и Индией, входит в тройку лидеров по количеству случаев устойчивых форм туберкулеза. Ряд специалистов считают, что скрытую форму туберкулеза (которая может ни разу в жизни не перейти в активную стадию) имеют до 80 % россиян [2, 4].

Тревога и депрессия имеют крайне высокую распространенность среди населения, являясь одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, депрессией страдают 3–6 % людей в общей популяции. Риск заболевания в течение жизни оценивается в 20 %. Другой вид аффективных нарушений – тревожные расстройства, по данным ВОЗ, наблюдаются у 10 % пациентов в общей медицинской практике, при этом субклинически выраженная тревога может встречаться у 76 % пациентов [1, 4]. Необходимо отметить тесную коморбидность депрессивных и тревожных расстройств. Тревога входит в структуру психопатологических проявлений депрессии более чем в 80 % случаев [2, 5].

Исследования расстройств тревожно-депрессивного спектра среди пациентов в общей медицинской практике также не теряют своей актуальности, являясь значимой как медицинской, так и социальной проблемой. Важной является проблема коморбидности расстройств тревожно-депрессивного спектра и соматических заболеваний: их сочетание утяжеляет клиническую картину, удлиняет период реабилитации, значительно снижает качество жизни больных, нарушает социальное функционирование, работоспособность, является тяжелым бременем для семьи пациентов и общества в целом [5–8]. Крупномасштабные эпидемиологические исследования, такие как, например, российское исследование КОМПАС, свидетельствуют о том, что до 45–50 % пациентов, обратившихся за помощью по поводу соматического заболевания к врачам первичного звена, страдают депрессивными расстройствами, при этом выраженная депрессия обнаруживается у 23 % респондентов [9]. Имеется множество доказательств, что существует биологическая двусторонняя связь между депрессией и многими соматическими заболеваниями, поскольку коморбидная депрессия утяжеляет проявления соматического заболевания и функциональное состояние больного, а наличие соматического заболевания является

маркером терапевтической резистентности депрессивного расстройства и обуславливает его менее благоприятный прогноз.

На 66-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВАЗ) в 2013 году был принят комплексный план действий ВОЗ в области психического здоровья на 2013–2020 годы, который был продлен на 72-й сессии ВАЗ до 2030 года [10]. Четыре основные цели этого плана действий остаются неизменными: укрепление эффективных методов руководства и управления в сфере охраны психического здоровья; обеспечение комплексной, интегрированной и гибкой системы по охране психического здоровья и социальному обеспечению на уровне общин; реализация стратегий укрепления и профилактики психического здоровья; укрепление информационных систем, базы фактических данных и исследований в сфере психического здоровья. Для обеспечения этих целей предполагается дальнейшая реорганизация и расширение масштабов медобслуживания: передислокация медико-санитарных услуг в области психического здоровья из психиатрических больниц в неспециализированные условия, организация амбулаторного обслуживания в области психического здоровья и отделений психического здоровья для госпитализированных в больницах общего профиля. Существенное влияние на распространенность аффективных расстройств оказала пандемия новой коронавирусной инфекции, о чем говорится в декларации ВОЗ, опубликовавшей 16 июня 2022 года «Всемирный доклад о психическом здоровье: преобразование психического здоровья для всех» [11]. В докладе указывается, что «одним из многочисленных последствий пандемии COVID-19 стало то, что она создала глобальную кризисную ситуацию в области психического здоровья, усугубив краткосрочные и долгосрочные факторы стресса и подорвав психическое здоровье миллионов людей. Так, согласно оценкам, число случаев как тревожных, так и депрессивных расстройств выросло более чем на 25 % в течение первого года пандемии. В то же время произошли серьезные сбои в работе служб охраны психического здоровья и обострились проблемы, вызванные перерывами в лечении психических расстройств». В докладе также указывается, что в экономическом отношении из всех психических расстройств дороже всего обществу обходится шизофрения, учитывая издержки в расчете на одного пациента. Депрессивные и тревожные расстройства обходятся дешевле, но они распространены гораздо шире и поэтому составляют значительную долю в общих издержках, поэтому необходимо расширить масштабы помощи при этих распространенных состояниях.

Не вызывает сомнений, что пациенты с различными формами туберкулеза оказываются весьма уязвимыми в плане развития аффективных расстройств в новых социально-эпидемиологических условиях. Широта распространения легочных форм туберкулеза, а также частота встречающихся при этом психических нарушений обуславливают актуальность изучения особенностей психического состояния инфицированных лиц. Стоит отметить, что психические расстройства тревожно-депрессивного спектра могут быть вызваны непосредственно самим туберкулезным процессом,

например общей интоксикацией организма или локальным поражением тех или иных органов и систем, а также реакцией личности на столь серьезное заболевание. В связи с этим скрининг уровня тревоги и депрессии среди пациентов с туберкулезом легких не теряют актуальности, являясь важной как медицинской, так и социальной проблемой. Также представляет интерес исследование соотношений между наличием и выраженностью указанных аффективных расстройств в группах с различными формами туберкулеза легких. Кроме того, департамент ВОЗ по вопросам психического здоровья рекомендует несколько эффективных недорогих немедикаментозных вмешательств в области психического здоровья, которые могут быть выполнены неспециалистами в первичной медико-санитарной помощи, и существует большая потребность в тестировании таких моделей в контексте отечественных противотуберкулезных служб, чтобы пациенты могли получать помощь по принципу «одного окна» в условиях ограниченных ресурсов для улучшения результатов терапии. В то же время необходимо отметить, что скрининговые исследования для выявления аффективных расстройств, для которых могут использоваться многие широко применяемые шкалы, имеют определенные ограничения. Так, рабочая группа США по профилактике заболеваемости рекомендует (уровень доказательности В) осуществлять скрининг на депрессивные расстройства в амбулаторных условиях общемедицинской сети среди взрослого населения. Однако отмечается, что в тех случаях, когда выявление пациентов с депрессией не сопряжено с последующим наблюдением и лечением, эффективность скрининга обычно утрачивает положительный эффект, поэтому одним из вариантов является ограничение скрининга группами высокого риска [12, 13, 14, 15]. Пациенты с туберкулезом легких несомненно являются группой с высоким риском развития аффективных расстройств, однако на сегодняшний день этот вопрос исследован недостаточно.

Цель исследования: скрининг уровня тревоги и депрессии у пациентов с туберкулезом легких, проходящих лечение в условиях стационара, с учетом клинической формы заболевания и их демографических характеристик (возраста и пола). Исследование проводилось в рамках научной работы, тема которой «Тревожно-депрессивные психические расстройства у больных туберкулезом легких» утверждена 26.11.2021 ученым советом и этическим комитетом ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева ДЗМ».

Материалы и методы

Проведено скрининговое тестирование 500 пациентов, проходящих стационарное лечение в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Критерием включения в исследование было согласие пациента. Никто из обследованных не имел какого-либо установленного ранее психиатрического диагноза.

В работе использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), которая состоит из 14 утверждений, формирующих две подшкалы – тревога (нечетные пункты) и депрессия (четные пункты); каждому утверждению со-

ответствуют четыре варианта ответа. При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделялись три области его значений: 0–7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога или депрессия; 11 баллов и более – клинически выраженная тревога или депрессия [8].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 20. Проводили вычисление и описание средних значений (Me), стандартных отклонений (SD); различий между исследуемыми группами по U-критерию Манна – Уитни для двух независимых выборок. Значимость различий определялась при достижении уровня $p < 0,05$.

Результаты

Проведено скрининговое тестирование 500 пациентов, находящихся на стационарном лечении в ЦНИИ туберкулеза. Выборка состояла из 274 пациентов женского и 226 – мужского пола (соотношение 1,2: 1) в возрасте от 18 до 72 лет. Средний возраст составил $40,61 \pm 13,75$ года (табл. 1).

Согласно данным, представленным в таблице 1, анализируемая выборка пациентов в большинстве своем была представлена лицами женского пола в возрасте 40–50 лет, состоящими в браке, не работающими, имеющими среднеспециальное образование, проживающими в условиях города. Соотношение пациентов, в зависимости от клинической формы туберкулеза, представлено в таблице 2.

У наибольшего количества пациентов анализируемой выборки (47% пациентов, из них у 53,3% женщин и 39,4% мужчин) выявлена инфильтративная клиническая форма туберкулеза, у 11,6% – фиброзно-кавернозная форма, у 10,4% пациентов – очаговая или диссеминированная форма. Цирротическая клинические форма и туберкуле-

Таблица 1
Демографические характеристики пациентов, проходящих стационарное лечение

Характеристики	Количество	Процент
Возраст (среднее значение)	40,61 ± 13,75	
Пол		
Мужской	226	45,2
Женский	274	54,8
Семейное положение		
Состоит в браке	310	62,0
Не состоит в браке	190	38,0
Образование		
Высшее	104	20,8
Средне-специальное	301	60,2
Полное среднее	95	19,0
Социальный статус		
Работает	148	29,6
Не работает	352	70,4
Район проживания		
Город	406	81,2
Сельская местность	94	18,8

Таблица 2

Соотношение пациентов, проходящих стационарное лечение, согласно клинической форме туберкулеза

Клиническая форма туберкулеза	Мужской пол		Женский пол		Общее количество	
	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент
Инфильтративная	89	39,4	146	53,3	235	47,0
Диссеминированная	24	10,6	28	10,2	52	10,4
Кавернозная	5	2,2	4	1,5	9	1,8
Очаговая	27	11,9	25	9,1	52	10,4
Фиброзно-кавернозная	26	11,5	32	11,7	58	11,6
Цирротическая	23	10,2	18	6,6	41	8,2
Туберкулезный плеврит	3	1,3	1	0,4	4	0,8
Туберкулема	23	10,2	18	6,6	41	8,2
Казеозная пневмония	6	2,7	2	0,7	8	1,6

Таблица 3

Уровень тревоги и депрессии по шкале HADS среди пациентов, проходящих стационарное лечение

Шкала	Уровень					
	Отсутствие достоверно выраженных симптомов (0–7 баллов)		Субклинические выраженной тревога или депрессия (8–10 баллов)		Клинически выраженная тревога или депрессия (11 и более баллов)	
	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент
Тревога	288	57,6	127	25,4	85	17,0
Депрессия	320	64,0	137	27,4	43	8,6

Таблица 4

Группы пациентов с отсутствием или наличием тревоги в зависимости от клинической формы туберкулеза

Клиническая форма	Отсутствие тревоги (n = 288)		Наличие тревоги (n = 212)		p
	Количество	Процент	Количество	Процент	
Инфильтративная	132	45,8	103	48,6	0,465
Диссеминированная	27	9,4	25	11,8	
Кавернозная	4	1,4	5	2,4	
Очаговая	26	9,0	26	12,3	
Фиброзно-кавернозная	39	13,5	19	9,0	
Цирротическая	22	7,6	19	9,0	
Туберкулезный плеврит	3	1,0	1	0,5	
Туберкулема	30	10,4	11	5,2	
Казеозная пневмония	5	1,7	3	1,4	

ма были выявлены у 8,2% пациентов. Доля остальных форм не превышала 2% случаев. Рассматривая соотношение показателей по шкале HADS среди пациентов, проходящих стационарное лечение в ЦНИИ туберкулеза, были выявлены различные уровни выраженности тревоги и депрессии (табл. 3).

Нормальные значения по обоим субшкалам HADS имели 258 (51,6% опрошенных) пациентов, остальные 242 (49,40%) пациента имели признаки тревоги и депрессии. При этом из 242 пациентов 127 (25,40%) и 137 (27,40%) имели субклинически выраженную тревогу либо депрессию, тогда как у 85 (17,00%) и 43 (8,60%) пациентов выявлены клинически выраженная тревога или депрессия соответственно.

Из всей выборки 212 пациентов имели субклинические и клинические признаки тревоги (42,40%), средний возраст составлял $34,46 \pm 12,02$ года, из них мужчин было 87 (41,04%) в возрасте $34,59 \pm 12,78$ года, 48 мужчин женаты, 29 опрошенных работают, 48 человек имеют средне-специальное образование, среднее – 13, высшее – 26. Женщин – 125 (58,96%) в возрасте $34,37 \pm 11,46$ года, из них 73 женщины замужем, 33 опрошенные женщины работают, 21 пациентка имеет высшее образование, 24 – среднее, средне-специальное – 80.

180 пациентов имели субклинические и клинические признаки депрессии (36,00%), средний возраст составил $35,81 \pm 12,19$ года, из них мужчин – 67

(37,20%) в возрасте $37,73 \pm 13,67$ года, в браке состоят 34, 16 из опрошенных работают, среднее образование имеют 9 человек, средне-специальное – 38, высшее – 20. Женщин – 113 (62,78%) в возрасте $34,67 \pm 11,06$ года, 71 женщина замужем, 28 работают, среднее образование имеют 26, средне-специальное – 67, высшее – 20.

В дальнейшем анализ распространенности клинических форм туберкулеза проведен в двух группах: первую составили пациенты с нормальными показателями по шкалам тревоги (288 пациентов) или депрессии (320 пациентов); вторую – пациенты с субклиническими и клиническими показателями по шкалам тревоги и депрессии (212 и 180 пациентов соответственно). Результаты сравнения двух групп пациентов с отсутствием или наличием тревоги, в зависимости от клинической формы туберкулеза, представлены в таблице 4.

Среди пациентов с нормальными показателями по шкале тревоги, так и с выявленной субклинически и клинически выраженной тревогой у наибольшей доли выявлена инфильтративная клиническая форма туберкулеза – 45,8 и 48,6% соответственно. Статистически значимые отличия между группами не выявлены ($p = 0,465$). Результаты сравнения двух групп пациентов с отсутствием или наличием депрессии, в зависимости от клинической формы туберкулеза, представлены в таблице 5.

Среди пациентов с нормальными показателями по шкале депрессии, так и с выявленной субклинически и клинически выраженной депрессией у наибольшей части, как и в случае с тревогой, выявлена инфильтратив-

ная клиническая форма туберкулеза – 46,3 и 42,8% соответственно. Статистически значимые отличия между группами не выявлены ($p = 0,465$). Результаты сравнения двух групп пациентов с отсутствием или наличием тревоги, в зависимости от пола и возраста, представлены в *таблице 6*.

Среди пациентов с нормальными показателями по шкале тревоги и с выявленной субклинически и клинически выраженной тревогой наибольшая их доля – среди женского пола (51,7 и 59,0% соответственно), в возрасте $41,19 \pm 11,56$ года. Статистически значимые отличия между группами, в зависимости от пола и возраста, не выявлены, отмечаются закономерности на уровне тенденций. Результаты сравнения двух групп пациентов с отсутствием или наличием депрессии, в зависимости от пола и возраста, представлены в *таблице 7*.

Среди пациентов с нормальными показателями по шкале тревоги и с выявленной субклинически и клинически выраженной депрессией наибольшая их доля – среди женского пола (50,3 и 62,8% соответственно), в возрасте $41,19 \pm 11,56$ года. Статистически значимые отличия между группами в зависимости от пола и возраста не выявлены.

Обсуждение

Проведенное исследование показало наличие тревоги и (или) депрессии различной степени выраженности по шкале HADS практически у половины опрошенных – 212 (42,40%) пациентов. Приблизительно у 30% пациентов с симптомами тревоги также была диагностирована вероятная депрессия. В анализируемой выборке преобладали пациенты с инфильтративной клинической формой туберкулеза – 73 (34,40%) пациента. Другие факторы, связанные с депрессивными симптомами, включали возраст и пол. В целом было установлено, что распространенность тревоги и депрессии выше у пациентов женского пола (147 пациентов, что составило 60,74%) и лиц молодого возраста ($37,23 \pm 11,30$ года).

При этом, несмотря на отсутствие статистически достоверных отличий, проведенное сравнение между груп-

Таблица 5
Группы пациентов с отсутствием или наличием депрессии в зависимости от клинической формы туберкулеза

Клиническая форма	Отсутствие депрессии (n = 320)		Наличие депрессии (n = 180)		p
	Количество	Процент	Количество	Процент	
Инфильтративная	148	46,3	77	42,8	0,466
Диссеминированная	31	9,7	18	10,0	
Кавернозная	4	1,3	3	1,7	
Очаговая	28	8,8	21	11,7	
Фиброзно-кавернозная	38	11,9	17	9,4	
Цирротическая	29	9,1	12	6,7	
Туберкулезный плеврит	4	1,3	0	0,0	
Туберкулема	31	9,7	8	4,4	
Казеозная пневмония	7	2,2	1	0,6	

Таблица 6
Группы пациентов с отсутствием или наличием тревоги в зависимости от возраста и пола

Параметры	Отсутствие тревоги (n = 288)		Наличие тревоги (n = 212)		p
Возраст (средний показатель)	$45,13 \pm 13,40$		$34,50 \pm 12,70$		0,660
Пол	Количество	Процент	Количество	Процент	0,650
Мужской	139	48,3	87	41,0	
Женский	149	51,7	125	59,0	

Таблица 7
Группы пациентов с отсутствием или наличием депрессии в зависимости от пола и возраста

Параметры	Отсутствие депрессии (n = 320)		Наличие депрессии (n = 180)		p
Возраст (средний показатель)	$43,30 \pm 12,60$		$35,90 \pm 14,20$		0,100
Пол	Количество	Процент	Количество	Процент	0,720
Мужской	159	49,7	67	37,2	
Женский	161	50,3	113	62,8	

пами пациентов с нормальными показателями по шкалам тревоги и депрессии и пациентами с выявленными субклиническими и клиническими проявлениями тревоги и (или) депрессии различной степени выраженности были выявлены некоторые закономерности. Так, среди пациентов с наличием тревоги и (или) депрессии в сравнении с группой контроля преобладали молодые пациенты женского пола с инфильтративной клинической формой туберкулеза. Полученные данные подтверждают ряд других исследований, проведенных в разных странах мира [4, 6, 8]. Таким образом, депрессивные и тревожные симптомы в наибольшей степени распространены среди молодых пациентов женского пола с туберкулезом и особенно с инфильтративной клинической формой.

Заключение

Сочетание расстройств тревожно-депрессивного спектра и туберкулеза легких является важной проблемой, так как приводит к плохой приверженности лечению противотуберкулезными препаратами, что является важным препятствием для глобальной борьбы с патологией и увеличивает риск заболеваемости и смертности от туберкулеза, утяжеляет клиническую картину и удлиняет период реабилитации.

Скрининг на депрессию и тревогу необходим для выявления пациентов, которым требуется дальнейшая психосоциальная оценка и поддержка в противотуберкулезном стационаре, что будет способствовать повышению приверженности пациентов к длительной терапии. При этом меры по уменьшению психологического стресса у пациентов с туберкулезом должны включать более комплексный подход к уходу – психологическое сопровождение, поддержку семьи, социальную поддержку и т.п. Оценка и лечение психических расстройств у больных туберкулезом, которые встречаются значительно чаще, чем в общей популяции, могут повысить привержен-

ность лечению и уменьшить вероятность рецидивов инфекционной патологии. Это поможет улучшить прогноз и качество жизни пациентов с этим хроническим заболеванием.

Актуальными являются дополнительные исследования для понимания биологических факторов, которые могут влиять на депрессию и тревогу у больных туберкулезом с учетом возраста и пола. Основные барьеры на пути интеграции служб охраны психического здоровья в программы лечения туберкулеза, такие как отсутствие эффективных и недорогих моделей, ограниченные возможности и непризнание психического здоровья как проблемы, становятся все более преодолимыми, но интеграция противотуберкулезной и психиатрической помощи на всех этапах лечения должна поддерживаться в рамках целей полной ликвидации туберкулеза. Выявление и коррекция психических расстройств у людей, больных туберкулезом, и задачи лечения туберкулеза у пациентов с различными формами психических расстройств помогут усилить воздействие и интеграцию программ в области борьбы с туберкулезом и укрепления психического здоровья. Интеграция задач лечения туберкулеза и психических расстройств у данного контингента пациентов призвана снизить затраты на лечение, повысить показатели качества жизни и социальной адаптации пациентов, а в некоторых случаях – и предотвратить самые неблагоприятные исходы. Требуется также разработка оптимальных программ психотерапевтических и психофармакологических вмешательств при коморбидных тревожно-депрессивных расстройствах у пациентов с туберкулезом легких.

Список литературы / References

1. Сельцовский П. П., Белиловский Е. М. Мониторинг и системный анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Научные труды (К 80-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора, академика РАН В. И. Литвинова). Москва: ООО «Сам Полиграфист», 2021. С. 80–92.
2. Selfovsky P. P., Belilovsky E. M. Monitoring and system analysis of the epidemiological situation of tuberculosis. Scientific works (On the 80th anniversary of the birth of Honored scientist, professor, academical of the Russian Academy of Sciences V. I. Litvinov). – Moscow: LLC «Sam Polygraphist», 2021. P. 80–92. <https://elibrary.ru/mpypop> (in Russ.)
3. Статистика заболеваний туберкулезом 2022. [Электронный ресурс] <https://stromynka7.ru/blog/statistika-zabolevaniy-tuberkulezom-2022> (in Russ.) Дата обращения 03.07.2022.

Сведения об авторах

Березанцев Андрей Юрьевич, д.м.н., проф., ведущий судебный психиатр – эксперт¹, врач-психотерапевт². E-mail: berintend@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1985-7894

Карпина Наталья Леонидовна, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, рук. центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания³

Миночкин Дмитрий Александрович, врач-психиатр², заочный аспирант³. ORCID: 0000-0002-2697-9902

Масякин Антон Валерьевич, д.м.н., гл. врач¹. ORCID: 0000-0002-9614-7343

¹ГБУЗ Московской области «Центральная клиническая психиатрическая больница», Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы»

³ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования России, Москва

Автор для переписки: Березанцев Андрей Юрьевич. E-mail: berintend@yandex.ru

Для цитирования: Березанцев А. Ю., Карпина Н. Л., Миночкин Д. А., Масякин А. В. Оценка тревожно-депрессивного статуса у пациентов с различными формами туберкулеза легких. Медицинский алфавит. 2022; (21): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-37-42>.

3. Джуманиязова Г. М., Бекчанова Б. Б. Туберкулез в практике врача поликлиники. *European Science*. 2020; 1 (50): 73–76. <https://elibrary.ru/upipod>
4. Dzhumaniyazova G. M., Bekchanova B. B. Tuberculosis in the practice of a polyclinic doctor. *European Science*. 2020; 1 (50): 73–76. (in Russ.) <https://elibrary.ru/upipod>
5. Мордык А. В., Удалова Т. Ю., Багисева Н. В., Руденко С. А., Иванова О. Г., Ароян А. Р., Горюнова Т. А. Характеристика депрессивных тенденций у пациентов с впервые выявленным туберкулезом. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2016; 2 (8): 82–88. <https://elibrary.ru/wlsqxt>
6. Mordyk A. V., Udalova T. Yu., Bagisheva N. V., Rudenko S. A., Ivanova O. G., Aroyan A. R., Goryunova T. A. Characteristics of depressive tendencies in patients with newly diagnosed tuberculosis. *Bulletin of the I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University*. 2016; 2 (8): 82–88. (in Russ.) <https://elibrary.ru/wlsqxt>
7. Шубина А. Т., Бородин Е. А., Герасимов А. Н., Яковлева Е. В. Туберкулез легких в пульмонологической практике. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; (3) 41: 78–84. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210311>; <https://elibrary.ru/ydlgxl>
8. Shubina A. T., Borodulina E. A., Gerasimov A. N., Yakovleva E. V. Pulmonary tuberculosis in pulmonological practice. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; (3) 41: 78–84. (in Russ.) <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210311>; <https://elibrary.ru/ydlgxl>
9. Husain M. O., Dearman S. P., Chaudhry I. B., Rizvi N., Waheed W. The relationship between anxiety, depression and illness perception in tuberculosis patients in Pakistan. *Clinical practice and epidemiology in mental health*. 2008; 4. 4. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-4-4>
10. Olsson I., Mykletun A., Dahl A. A. The hospital anxiety and depression rating scale: A cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC Psychiatry*. 2005; 5(46). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-5-46>
11. Wang X., Li X., Zhang Q., Zhang J., Chen H., Xu W., Fu Y., Wang Q., Kang J. and Hou G. A Survey of Anxiety and Depressive Symptoms in Pulmonary Tuberculosis Patients with and Without Tracheobronchial Tuberculosis. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 9: 308. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00308>
12. Боечко Д. И., Приленский Б. Ю., Козлова О. Ф., Кашуба Е. В., Художикова П. А., Асымова Е. И. Влияние инфекционных заболеваний респираторного тракта на развитие тревожно-депрессивных расстройств. Актуальные научные исследования в современном мире. 2021; 2–4 (70). С. 38–41. <https://elibrary.ru/skkyk>
13. Boechko D. I., PriLensky B. Yu., Kozlova O. F., Kozlova A. V., Kashuba E. V., Artifitkova P. A., Asymova E. I. The influence of infectious diseases of the respiratory tract on the development of anxiety and depressive disorders. *Current scientific research in the modern world*. 2021. No. 2–4 (70): 38–41. (in Russ.) <https://elibrary.ru/skkyk>
14. World Health Organization. Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030. Geneva: World Health Organization. 2021. <https://www.who.int/initiatives/mental-health-action-plan-2013-2030> (Available at 03.07.2022)
15. World Health Organization. World mental health report: Transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022. <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/world-mental-health-report> (Available at 03.07.2022).
16. Iosifescu D. V., Clementi Craven N., Fraguas R. et al. Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder. *Psychosom Med*. 2005; 67: 703–6. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000170338.75346.d0>
17. Arroll B., Khin N., Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ*. 2003; 327: 1144–1146. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7424.1144>
18. O'Connor E. A., Whitlock E. P., Beil T. L., Gaynes B. N. Screening for depression in adult patients in primary care settings: A systematic evidence review. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 151 (11). 793–803. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-11-200912010-00007>
19. Depression in adults: Screening. US Preventive Services Task Force [Electronic resource]. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/RecommendationStatementFinal/depression-in-adults-screening> (Available at 03.07.2022)

Статья поступила / Received 16.06.22

Получена после рецензирования / Revised 05.07.22

Принята к публикации / Accepted 15.07.22

About authors

Berezantsev Andrey Yu., DM Sci (habil.), professor, leading forensic psychiatrist-expert¹, psychotherapist². E-mail: berintend@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1985-7894

Karpina Natalya L., DM Sci (habil.), professor, deputy director for scientific work, head of Centre for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases³

Minochkin Dmitry A., psychiatrist², correspondence post-graduate student³. ORCID: 0000-0002-2697-9902

Masyakin Anton V., DM Sci (habil.), chief physician¹. ORCID: 0000-0002-9614-7343

¹Central Clinical Psychiatric Hospital, Moscow, Russia

²Psychiatric Clinical Hospital No. 1 n.a. N. A. Alekseev, Moscow, Russia

³Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

Corresponding author: Berezantsev Andrey Yu. E-mail: berintend@yandex.ru

For citation: Berezantsev A. Yu., Karpina N. L., Minochkin, D. A., Masyakin A. V. Assessment of anxiety-depressive status in patients with various forms of pulmonary Tuberculosis. *Medical alphabet*. 2022; (21): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-37-42>.

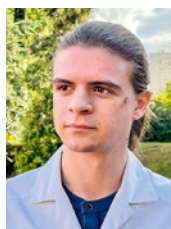


Эпилепсия, ассоциированная с гипофизарными нейроэндокринными опухолями: современное состояние проблемы и междисциплинарный подход

А. В. Василенко^{1,2}, С. Н. Чудиевич², А. Ю. Улитин^{1,2}, С. А. Махортова², З. М. Расулов¹, П. Д. Бубнова², И. А. Соколов¹, М. А. Булаева¹, П. В. Лавровский¹, А. Э. Вершинин¹, М. А. Лихачев¹



А. В. Василенко



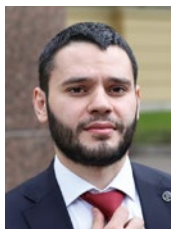
С. Н. Чудиевич



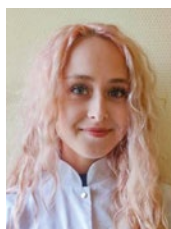
А. Ю. Улитин



С. А. Махортова



З. М. Расулов



П. Д. Бубнова



И. А. Соколов



М. А. Булаева



А. Э. Вершинин



М. А. Лихачев

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Данный литературный обзор посвящен проблеме симптоматической эпилепсии при гипофизарных нейроэндокринных опухолях: рассматривается их подробная классификация с последними рекомендациями Всемирной организации здравоохранения 2022 года, клиническая картина каждого варианта гипофизарной нейроэндокринной опухоли в комплексном мультидисциплинарном подходе. Главной особенностью обзора является подробное рассмотрение проблемы, ассоциированной с данным состоянием эпилепсией, которая считается относительно редким проявлением заболевания (частота встречаемости у пациентов 0,5%), ввиду чего в литературе было описано крайне мало случаев возникновения эпилепсии у пациентов с аденомой гипофиза. В нашей работе были проанализированы фундаментальные труды отечественных ученых в данной области, а также представлена актуальная информация из зарубежных источников с имеющимися клиническими случаями эпилепсии у данной группы пациентов, подробно раскрыт патогенез эпилепсии на всех уровнях, включая молекулярные изменения. Также описаны современные методики к подходу лечения данной группы пациентов, проанализирована эффективность медикаментозной и хирургической терапии по критериям частоты долгосрочной стойкой ремиссии и рецидивирования, рассмотрены побочные эффекты лекарственных препаратов и осложнения трансфеноидальной резекции опухоли, в том числе с точки зрения возможной симптоматической эпилепсии, сделаны выводы о наиболее рациональном и эффективном подходе к лечению различных видов гипофизарных нейроэндокринных опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, аденома гипофиза, хирургия эпилепсии, хирургия аденомы гипофиза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epilepsy associated with pituitary neuroendocrine tumors: Current status of problem and interdisciplinary approach

A. V. Vasilenko^{1,2}, S. N. Chudievich², A. Yu. Ulitin^{1,2}, S. A. Makhortova², Z. M. Rasulov¹, P. D. Bubnova², I. A. Sokolov¹, M. A. Bulaeva¹, P. V. Lavrovskiy¹, A. E. Vershinin¹, M. A. Likhachev¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

This literature review is devoted to the problem of epilepsy caused by pituitary neuroendocrine tumors: their detailed classification with the latest recommendations of the World Health Organization 2022, clinical picture of each variant of pituitary neuroendocrine tumor in a complex multidisciplinary approach are considered. The main feature of the review is a detailed consideration of the epilepsy associated with this condition, which is considered to be a rather rare manifestation of the disease (incidence in patients is 0.5%), due to which very few cases of epilepsy in patients with pituitary adenoma have been described in the literature. Our work has analyzed the fundamental works of domestic scientists in this field, as well as current information from foreign sources and most of the available clinical cases of epilepsy in this group of patients, revealing in detail the pathogenesis of epilepsy at all levels, including molecular changes. Modern techniques for the treatment approach in this group of patients are also described, the effectiveness of drug and surgical therapy is analyzed

according to the criteria of the frequency of long-term persistent remission and recurrence, side effects of drugs and complications of transphenoidal tumor resection are reviewed, including in terms of possible epilepsy; conclusions about the most rational and effective approach to treatment of various types of hypophysial neuroendocrine tumors are drawn.

KEYWORDS: epilepsy, adenoma of the pituitary gland, epilepsy surgery, pituitary adenoma surgery.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений: ГНО – гипофизарные нейроэндокринные опухоли; АГ – аденома гипофиза; НФАГ – нефункционирующие аденомы гипофиза; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЦНС – центральная нервная система; АКТГ – адренокортикотропный гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Эпидемиология

Гиперпролактинемия – патологическое состояние, проявляющееся избыточным содержанием пролактина в сыворотке крови. Данное состояние может быть обусловлено массой причин и требует междисциплинарного подхода к его изучению. Наиболее распространенными причинами, приводящими к гиперпролактинемии, являются такие заболевания ЦНС, как пролактинома, кортикотропинома, менингиома хиазмально-селлярной области, краниофарингиома, киста кармана Ратке, герминома гипофиза. Помимо данных патологических состояний, гиперпролактинемия может быть обусловлена синдромом поликистозных яичников, дермоидной кистой яичников, циррозом печени, хронической болезнью почек, приемом комбинированных оральных контрацептивов, противоэpileптических препаратов (фенитоина), трициклических антидепрессантов и нейролептиков. Гиперпролактинемия имеет разносторонние клинические проявления, нас, в частности, интересует симптоматическая эпилепсия, которая может быть как причиной гиперпролактинемии, так и ее следствием [48, 49]. В контексте данного обзора более детально будут рассмотрены пролактиномы, как наиболее частые причины гиперпролактинемии, и эпилепсия, обусловленная ими.

Гипофизарные нейроэндокринные опухоли (ГНО) представляют собой обширную группу новообразований из железистой ткани передней доли гипофиза (аденогипофиза). Ранее данные новообразования носили название аденом гипофиза (АГ), однако, согласно классификации ВОЗ 2022 года, название было изменено. Чаще они возникают спорадически, однако ряд нозологических форм существует в рамках определенных наследственных синдромов и обнаруживается сразу у нескольких членов семьи [1].

Ранее данные новообразования считались редким явлением, тем не менее с появлением и развитием ряда диагностических тестов частота встречаемости ГНО резко возросла. Эпидемиологические данные ВОЗ 2017 года говорят о распространенности примерно в 190–280 случаев на 100 тысяч человек [2]. Последние данные ВОЗ 2022 года о классификации опухолей ЦНС демонстрируют некоторое снижение частоты встречаемости ПНО: 78–116 на 100 тысяч человек [45].

Пролактинома является наиболее часто встречающимся типом гормонпродуцирующих ГНО (53%). Как правило, это состояние наблюдается у женщин в возрасте 20–50 лет с отношением полов 10:1. Одним из возможных объяснений этой разницы может быть клиническая картина, которая более очевидна у пациентов женского пола, что заставит женщин обратиться за медицинской помощью раньше [3].

Диагностика ГНО в пожилом, детском или подростковом возрасте может быть затруднена ввиду наличия нетипичных клинических данных, которые можно соотнести с другими клиническими или даже физиологическими состояниями в данных возрастных группах.

Классификация ГНО

В настоящее время существует ряд классификаций ГНО: по размерам, гистологической природе, локализации, гормональной активности опухолей и др.

Выделяют микро- (менее 10 мм), макро- (более 10 мм) и гигантские (более 60 мм) аденомы, причем каждый из вариантов имеет свою клиническую картину, в чем впоследствии можно убедиться на примере клинических случаев. Не менее важной является топографо-анатомическая классификация, указывающая на распространенность опухоли за пределы турецкого седла. В зависимости от направления распространения ГНО выделяют супраселлярный, латероселлярный, инфраселлярный, антеселлярный и ретроселлярный рост. Однако в нашем обзоре наиболее подробно рассматривается клиническая картина ГНО согласно классификации по их гормональной активности: пролактинома, тиреотропинома, соматотропинома, гонадотропинома, кортикотропинома, плюригормональная нейроэндокринная опухоль гипофиза, плюригормональная и гормонально неактивная (ноль-клеточная) гипофизарная нейроэндокринная опухоль. В контексте гиперпролактинемии наибольшее значение имеют, безусловно, пролактиномы и кортикотропиномы.

Анализ классификации гипофизарных опухолей ВОЗ от 2022 года показал, что принципиально новым подходом стало разделение гипофизарных нейроэндокринных опухолей на основании не только иммуногистохимической экспрессии тропных гормонов, но и факторов транскрипции аденогипофиза. В отличие от классификации ВОЗ 2017 года, был убран термин «карцинома гипофиза», который был заменен термином «метастатическая гипофизарная нейроэндокринная опухоль», чтобы исключить конфликт терминов с нейроэндокринной карциномой [4, 46].

Клиническая картина различных видов ГНО

Тиреотропинома

Тиреотропин-секретирующие ГНО составляют менее 1% аденом гипофиза и клинически проявляются картиной гипертиреоза, включая развитие зоба, при этом лабораторные исследования выявляют повышенные уровни Т3, Т4, а также нормальный или повышенный уровень тиреотропина вместо обычного подавленного. Большинство аденом, секретирующих тиреотропин, являются макроаденомами, и около 25% совместно секретируют гормон роста или пролактин [5].

Кортикотропинома

АКТГ-продуцирующая ГНО является причиной примерно в 65–70% случаев возникновения болезни Кушинга. Болезнь Кушинга связан с 2–5-кратным увеличением смертности, которое резко снижается на фоне терапии, хотя значительная патология, связанная с диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, и может сохраняться.

Пациенты обычно имеют одно или более сопутствующих заболеваний, связанных с гиперкортицизмом (увеличение веса, перераспределение жира, приводящее к центрипетальному типу ожирения, округление и гиперемия лица, стрии и экхимозы на коже, диабет, гипертония, депрессия, эмоциональная лабильность и остеопороз) [6, 47].

Соматотропинома

Более 95 % пациентов с акромегалией имеют соматотропиному. Повышенная секреция гормона роста стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) из печени и других тканей, что приводит к системным осложнениям (включая сахарный диабет, гипертонию, артрит, кистевой туннельный синдром, апноэ во сне и увеличение кистей и стоп) и изменениям черт лица (прогнатизм, увеличение языка, губ и носа, выступание лба). Акромегалия связана с увеличением летальности в два раза в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений, что устраняется с помощью подавляющей синтез гормона терапии. Пациентам обычно ставится диагноз, когда у них имеется сопутствующая патология, связанная с акромегалией [6].

Плюригормональная ГНО

Это особенный вариант ГНО, встречающийся крайне редко и характеризующийся наличием двух и иногда трех образований в аденогипофизе. Чаще всего опухоли при данном виде ГНО гормонально неактивные, тем не менее описаны случаи возникновения синдрома Кушинга, гиперпролактинемии, акромегалии, поэтому клиническая картина соответствует проявлениям одного или нескольких из данных синдромов. Иммуногистохимическое исследование показало, что наиболее часто секретируемым гормоном при двойной ГНО был гормон роста, на втором месте – АКТГ [7, 8].

Пролактинома

Секреция пролактина постоянно ингибируется дофамином, секретируемым гипоталамусом, который достигает передней доли гипофиза через стебель гипофиза. Другие ГНО, в частности клинически нефункционирующие аденомы гипофиза (НФАГ), с супраселлярным расширением являются частой причиной неопухоловой гиперпролактинемии. Разрыв стебля гипофиза, синдром пустого турецкого седла могут также привести к гиперпролактинемии из-за прерывания подачи дофамина в гипофиз. Ингибирование пульсирующей секреции гонадотропного рилизинг-гормона приводит к снижению частоты импульсов ЛГ и ФСГ, что обуславливает репродуктивные нарушения, а депрессорное влияние пролактина на синтез стероидных гормонов приводит к дефициту эстрогена и, как следствие, к остеопорозу [3,40].

Клиническая картина пролактином чаще всего обусловлена гиперпролактинемией и (или) масс-эффектом над структурами вблизи турецкого седла. У женщин в пременопаузе преобладают признаки и симптомы гиперпролактинемии, тогда как у мужчин более важен масс-эффект.

На фоне гиперпролактинемии у женщин возникают галакторея, нарушения менструального цикла (олигоменорея, первичная или вторичная аменорея), задержка полового созревания и бесплодие. Снижение либидо и диспареуния также имеют место в клинической картине, но встречаются реже вышеперечисленных симптомов. У мужчин могут наблюдаться признаки гипогонадизма, такие как снижение либидо и эректильная дисфункция. Может быть обнаружена олигоазооспермия, приводящая к бесплодию. Также у пациентов с длительным гипогонадизмом отмечается остеопороз [3, 41].

Связь между гиперпролактинемией и метаболическими изменениями привлекла внимание ученых в последнее время, но все еще не изучена должным образом. Пролактин оказывает влияние на орексигенно-анорексигенные системы, которые регулируют аппетит, поэтому у пациентов с гиперпролактинемией может развиваться гиперфагия с последующим развитием метаболического синдрома, включающим ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию.

Клинические проявления пролактиномы разнообразны, и дебютировать заболевание может крайне неспецифичными симптомами. В литературе был описан клинический случай пролактиномы, начало которой было диагностировано после длительного применения эглонила, вследствие приема которого развилась галакторея. Этот факт сильно затруднил диагностический поиск, поскольку первоначальными жалобами пациентки были усталость, перепады настроения, чувство тревоги [9]. Также описаны варианты манифестации пролактиномы с неврологических нарушений, таких как односторонняя гомонимная гемианопсия, паралич VII нерва и гемипареза [10].

Что касается гигантских пролактином, то их воздействие на состояние пациента в первую очередь обусловлено масс-эффектом – она распространяется на окружающие структуры головного мозга, возникающее в результате неврологическое и когнитивное ухудшение может привести к таким нетипичным симптомам, как лобные поведенческие изменения, дезориентация, обратимая деменция, гемипарез, обонятельные галлюцинации и височная эпилепсия. Другие симптомы, которые могут сопровождать гигантские пролактиномы, включают риноликворею, заложенность носа и эпистаксисы, экзофтальм и параличи черепно-мозговых нервов (III–VI) с офтальмоплегией и обструктивной гидроцефалией.

Редким, но важным проявлением пролактиномы является эпилепсия, которая встречается у 0,5 % [11] пациентов с пролактиномой, про другие виды эпидемиологические данные отсутствуют. Мы считаем, что это связано с тем, что многие клиницисты обращают недостаточно внимания на данный синдром, а исследования, направленные на него при ГНО, не проводились вовсе. В рамках литературного обзора постараемся раскрыть все аспекты эпилепсии у пациентов с пролактиномой. Может, частота встречаемости эпилептического синдрома у пациентов с гипофизарными нейроэндокринными опухолями не так высока, однако описаны случаи, когда в клинической картине пациента существует исключительно эпилепсия без офтальмологической симптоматики, что, безусловно, должно быть учтено квалифицированным специалистом.

Клинические случаи симптоматической эпилепсии при пролактиноме

Итак, несмотря на невысокую частоту эпилепсии, существует масса клинических случаев, в которых данный синдром является ключевым. Так, описан случай 54-летнего мужчины, который поступил в стационар с жалобами исключительно на парциальные припадки с вторичной генерализацией и развитием тонико-клонических судорог. Однако неврологического дефицита в ходе физикального обследования выявлено не было. Пациенту провели МРТ, в ходе которой была обнаружена макроаденома гипофиза с эктопическим ростом и инвазией в левый кавернозный синус и левую височную долю с признаками перитуморозного отека. После проведения хирургического лечения и терапии левитирацетамом эпилептических припадков более не отмечалось [12]. Также описаны случаи двух пациентов, которые поступили в стационар с генерализованной формой эпилепсии и кетоацидозом. Более того, после поступления состояние пациентов ухудшилось и перешло в эпилептический статус, не купируемый бензодиазепинами. Эпилептические припадки у данных пациентов оказались фармакорезистентными к медикаментозной терапии, вследствие чего ставился вопрос о нейрохирургическом вмешательстве [13]. Особое внимание на себя, с точки зрения эпилепсии, обращает такое осложнение макроадеом, как апоплексия гипофиза – геморагический распад опухолевой ткани с последующим кровоизлиянием. Осложнение наблюдается чаще при крупных макроадеомах, преимущественно пролактиномах с эктопическим ростом и инвазией в кавернозные синусы, лобную и височную доли. Во всех описанных случаях у пациентов наблюдается эпилепсия различной степени выраженности. Так, например, у 55-летнего мужчины припадки имели фокальный (парциальный) с элементами ороалиментарного автоматизма и тремором правой верхней конечности с последующей вторичной генерализацией и развитием тонико-клонических судорог. После проведения оперативного вмешательства и приема левитирацетама в течение 12 месяцев рецидивов эпилептических приступов не отмечалось [14]. Или 34-летняя девушка, поступившая с эпилептическим статусом, резистентным к фармакотерапии, который удалось купировать лишь общим наркозом и излечить после проведения резекции пролактиномы [13]. Также отмечаются более редкие формы клинического течения аденом гипофиза, сопровождающихся эпилепсией: 55-летняя женщина поступила в стационар с эпилептическим статусом, который продолжался в течение часа и спонтанно закончился. В ходе риноскопии было выявлено унилатеральное новообразование в носовом ходе, после проведения МРТ была обнаружена макроаденома гипофиза с инвазией в этмоидальный синус и носовой ход [15]. Также стоит отметить симптоматическую эпилепсию, которая возникает в результате консервативной гормональной терапии гигантских пролактином. Описаны случаи возникновения эпилепсии при применении агонистов дофамина – бромкриптина и каберголина [16, 17].

Патогенез эпилепсии при пролактиноме

Патогенез аденома-ассоциированной эпилепсии требует комплексного, мультифакториального подхода. Во-первых, в патогенезе следует рассматривать непосредственное воздействие опухолевой ткани на корковые структуры. Согласно эпидемиологическим данным, наиболее высокий риск эпилепсии дают опухоли с локализацией в височные и лобные доли, что часто можно наблюдать при эктопическом росте макроадеом гипофиза. Ключевую роль в патогенезе играет нарушение гомеостаза нейротрансмиттеров в перитуморальной области, которая характеризуется повышением активности глутаматергической системы за счет повышения синтеза глутамата и экспрессии рецепторов NMDA и AMPA и ингибирование ГАМК-эргической системы вследствие снижения уровня ГАМК и экспрессии транспортера KCC2 [18, 19, 32, 33, 35]. Данные механизмы обусловлены рядом патологических изменений на молекулярном уровне, в частности инвазия опухолевой ткани обусловлена выделением протеолитических ферментов, которые нарушают целостность гематоэнцефалического барьера. Это приводит к вазогенному отеку и компрессии серого вещества в долях, что перетекает в ишемию, нарушению баланса электролитов, в частности натрия и кальция, местному лактат-ацидозу и обильному выделению медиаторов воспаления, что провоцирует повышение возбудимости нейронов. В перитуморальной области также происходит неадекватная работа энзиматических систем и факторов роста. Так, происходит дисрегуляция работы аденозинкиназы, что повышает возбудимость нейронов, опухолевые протеазы приводят к нарушению нейронных сетей и дестабилизации работы ГАМК-эргической системы. Выделяется специфичный энзим IDH, в ходе работы которого происходит катализация реакции превращения альфа-кетоглутарата в D-2-гидроксиглутарат (D2HG), который способен воздействовать на NMDA-рецепторы и провоцировать судороги. Рост опухолевой ткани обусловлен повышенным выделением мозгового фактора роста BDNF, который в перитуморальной области повышает аксональное ветвление нейронов и образование синапсов, что также приводит к повышению возбудимости ЦНС [20, 21, 30, 31, 34]. Особое внимание следует уделить гормональным препаратам, которые способны провоцировать эпилепсию. Бромкриптин является одним из первых агонистов дофаминовых рецепторов, который все еще применяется в клинической практике при лечении пролактином, однако ввиду большого количества побочных эффектов от использования данного препарата стараются отказываться. Одним из побочных эффектов длительной терапии бромкриптином является местное отложение гемосидерина. Имеются данные как об отложении гемосидерина изолированно в ткани пролактином, так и в коре лобных и височных долей, что часто бывает при апоплексии гипофиза. Отложения гемосидерина, согласно данным, приводят к повышению возбудимости нейронов за счет нарушения метаболизма и провоцируют эпилепсию [14, 16]. Каберголин является

более современным агонистом дофаминовых рецепторов, который оказывает более интенсивное действие на ткань пролактиномы и часто назначается в повышенных дозировках. Данный препарат лишен побочного эффекта в виде отложения гемосидерина, однако тоже в редких случаях является причиной возникновения эпилепсии. Это объясняется тем, что при интенсивном курсе каберголина при лечении пролактином, инвазирующих височные или лобные доли, происходит резкое сокращение объема аденомы, что приводит к ретракции серого вещества и формированию небольших эпилептогенных областей в височных или лобных долях коры больших полушарий. Зачастую данные области способны вызывать генерализованную эпилепсию, резистентную к фармакотерапии, и склонность к эпилептическому статусу, причем хирургическое лечение будет также затруднено вследствие недоступности и малых размеров самого эпилептогенного очага [17].

Медикаментозное лечение ГНО

Каждая разновидность ГНО имеет свои стандарты лечения и включает как фармакологический, так и хирургический компонент терапии.

А вот при кортикотропиноме первоначальным предпочтительным методом лечения является сразу хирургическое лечение, частота ремиссии при данном варианте терапии составляет 80–90%. Если аденомэктомия не дала должного эффекта, то проводится повторная операция, где вероятность успеха составляет 50%; впоследствии проводят медикаментозную терапию, облучение гипофиза или в крайнем случае двустороннюю адреналэктомию. Для достижения эффективности облучения может потребоваться от 2 до 5 лет, после чего потребуются медикаментозная терапия, направленная на надпочечники, опухоль гипофиза и глюкокортикоидный рецептор в периферических тканях. Кетоконазол блокирует несколько этапов синтеза кортизола, что приводит к нормализации его уровня примерно у 50% пациентов. В 2013 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) сообщило о токсичности для печени при применении кетоконазола. Каберголин может нормализовать уровень кортизола примерно у трети пациентов с болезнью Кушинга. Однако оба препарата не рекомендованы к применению при данной патологии [6].

Пасиреотид действует на рецепторы соматостатина на кортикотропиномах; он способен нормализовывать уровень кортизола у 19% пациентов, но одновременно с этим также вызывать ухудшение толерантности к глюкозе у 73%. [6]

Метипрапон ингибирует фермент в цепи синтеза кортизола, чем и контролирует его уровень у 50–76% пациентов. Митотан дает эффект в 57% случаев, но очень распространены желудочно-кишечные и неврологические побочные эффекты. Этомидат блокирует несколько этапов синтеза кортизола и используется для лечения тяжелой гиперкортизолемии у тяжелобольных пациентов. Комбинации

некоторых из этих препаратов могут быть эффективными у небольшого числа пациентов, не реагирующих на отдельные препараты. [6]

Другим терапевтическим вариантом является двусторонняя лапароскопическая адреналэктомия, которая обеспечивает немедленное прекращение гиперкортицизма. Однако это приводит к пожизненной недостаточности надпочечников и 50%-ному риску увеличения опухоли гипофиза (синдром Нельсона).

В качестве первичной терапии соматотропиномы, как и кортикотропиномы, рекомендуется трансфеноидальная резекция. Частота рецидивов в течение 5 лет составляет примерно 2–8%. Повторная операция по удалению большего количества опухолевой ткани может привести к биохимическому контролю примерно у 50% пациентов. Каберголин может обеспечить контроль состояния примерно у трети пациентов с умеренным повышением уровня гормона роста и ИФР-1 [53].

Аналоги соматостатина – октреотид длительного действия и ланреотид – помогают достичь биохимического контроля у 20–35% пациентов. Каберголин, добавленный к аналогам соматостатина, может дополнительно улучшить терапевтический успех у 52% пациентов. Пасиреотид обладает большей эффективностью, чем октреотид, но увеличивает толерантность к глюкозе у 50–70% пациентов. Побочные эффекты аналогов соматостатина включают образование камней в желчном пузыре, спазмы в животе, метеоризм и диарею. Пегвизомант, антагонист рецепторов гормона роста, нормализует уровни ИФР-1 у 60–80% пациентов, но, очевидно, никак не влияет на размер опухоли. [6].

Терапия пролактиномы варьирует в зависимости от ее размеров, клеточного состава и резистентности к классическим вариантам лечения. В качестве препаратов первой линии используют агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин). Было обнаружено, что лечение данными препаратами приводит к быстрому уменьшению размеров опухоли с возможным значительным улучшением зрения в течение короткого периода времени даже у пациентов с осложненными гигантскими пролактиномами. У пациентов с минимальными эндогенными симптомами (например, женщины с легкой галактореей и регулярными менструациями), имеющих нормальные МРТ или микроаденомы, может проводиться только наблюдение, контролирующее уровень пролактина каждые 6–12 месяцев. Если уровень пролактина повышается или развиваются симптомы, вызванные гиперпролактинемией, начинают лечение в виде комбинированных оральных контрацептивов.

Большинство пациентов с пролактиномами лечатся агонистами дофамина, которые активируют рецепторы дофамина в опухолях, из-за их высокой эффективности и переносимости; было показано, что каберголин более эффективен в нормализации уровня пролактина и уменьшении размера опухоли с меньшим количеством побочных эффектов, чем бромокриптин. Примерно от 15 до 20% пациентов, особенно с макроаденомами, могут потребоваться более высокие для достижения контроля заболевания.

В целом пролактиномы, получающие медикаментозное лечение, имеют высокую частоту краткосрочной ремиссии (90%), однако стоит помнить, что отмена приема препаратов чревата высоким риском повторного разрастания опухоли, поэтому почти всем пациентам требуется пожизненное непрерывное лечение агонистами дофамина. Тем не менее снижение дозы препарата уместно, если сохраняется длительная нормопролактинемия и контролируется масса опухоли [22, 40].

Всегда следует помнить о том, что длительный прием каберголина сопряжен с высоким риском развития побочных эффектов, затрагивающих другие системы органов (возникновение фиброза сердечных клапанов, плеврального и перикардального фиброза, аддитивного поведения, хиазматического птоза, назоликворреи вследствие образования фистулы между разрушенным под действием опухоли дном турецкого седла и клиновидной пазухой) [23, 43, 44, 46].

В редких случаях (3,4%) возникает резистентность к медикаментозной терапии. В таких случаях на первое место выходят трансфеноидальная аденомэктомия, прием цитостатических препаратов (темозоломид), а также лучевая терапия [24, 42]. Был описан клинический случай фармакорезистентности к каберголину, неэффективности применения пасиреотида, темозоломида, ипилимумаба, лучевой терапии. Пациенту проводилась четырехкратная резекция опухоли, что позволяло относительно контролировать его состояние и предотвращало развитие слепоты [24].

Важно отметить, что в ряде случаев в ГНО может откладываться амилоид, который раньше было крайне трудно диагностировать с помощью магнитно-резонансной томографии перед их удалением, вследствие чего использовались гистологические исследования. Однако сейчас благодаря высококачественной МРТ-контрастной визуализации теперь можно диагностировать наличие амилоида до операции. Характерный внешний вид на МРТ с низкой интенсивностью на T2-взвешенных изображениях является характерной особенностью отложения амилоида.

Известно, что пролактиномы с отложениями амилоида не уменьшаются при терапии агонистами дофамина и фактически могут увеличиваться, следовательно, введение каберголина может увеличить эти опухоли, что потребует немедленного хирургического вмешательства [25].

Хирургическое лечение ГНО

В настоящее время между клиницистами существуют разногласия по поводу выбора терапии первой линии при различных пролактиномах. Согласно гайдлайнам и клиническим рекомендациям «золотым стандартом» все еще является консервативное лечение гормональными препаратами, к хирургическому прибегают только по определенным показаниям, например неэффективности гормональной терапии или побочным эффектам, значительно снижающих качество жизни пациента. В отечественной практике данная методика была внедрена и обширно применяется для лечения новообразований

селлярной области, в том числе для пролактином, чему свидетельствуют крайне положительные данные об эффективности данной операции и ее безопасности для пациента [50, 51, 52].

Однако проведенные исследования свидетельствуют о значительно больших успехах хирургического лечения при всех видах ГНО. Так, при пролактиномах долгосрочная стойкая ремиссия при лечении агонистами дофаминовых рецепторов была достигнута у 34% пациентов, после операции – у 67% пациентов. При микропролактиноме после лечения гормональными препаратами эффективность составляет 37%, после операции – 83%. При макропролактиноме после лечения агонистами дофамина ремиссия регистрируется только у 28% пациентов, после операции – у 60%. При этом количество и частота побочных эффектов у пациентов, принимающих гормональную терапию, являются достаточно большими, к ним относят слабость у 30% пациентов, снижение либидо – у 28%, нарушения сна – у 25%, тошнота – у 17%, нарушение двигательной активности – у 3%, аддитивное поведение – у 6% и утечку ликвора – у 4% пациентов [26, 36, 37]. При этом стоит учитывать отдельные побочные эффекты бромокriptина и каберголина, которые инициируют у пациентов эпилепсию [14, 16, 17]. Результаты трансназально-трансфеноидальной резекции опухоли характеризуются значительно меньшей частотой побочных эффектов: у 2% пациентов развился несахарный диабет, у 1% – менингит и у 3% – ликворея [24]. При проведении гормональной терапии пролактином в ряде случаев регистрируется фармакорезистентность к бромокriptину и каберголину. Предикторами данного состояния у пациентов являются мужской пол, большие размеры пролактиномы, инвазивность и эктопический рост, генетическая предрасположенность и молодой возраст. Механизмы фармакорезистентности объясняются изменениями экспрессии D2R-рецептора и транспортера TGFβ1. В данном случае стоит отдавать предпочтение хирургическому лечению, а не попыткам титровать дозу препаратов до критических значений и серьезных побочных эффектов [24, 27, 38]. Касательно АКГГ-продуцирующих ГНО можно сделать подобные выводы, так как частота рецидивов болезни Кушинга при медикаментозной терапии значительно превышает частоту рецидивов после проведения операции, при этом безопасность трансфеноидального микрохирургического лечения пациентов с такими аденомами остается высокой даже при таких коморбидных состояниях, как вторичная артериальная гипертензия, коагулопатия, гипергликемия. При рациональной премедикации тотальная летальность при выполнении хирургического лечения составляет всего 0,2% [21, 28, 39]. В контексте данного обзора считаем необходимым сделать акцент на весьма редком послеоперационном осложнении в виде эпилепсии у ряда пациентов. Оно объясняется нарушением гомеостаза электролитов и формированием отсроченной гипонатриемии, которая протекает бессимптомно достаточно долго. Были зарегистрированы

случаи, когда уже к выписке у больного возникали необъяснимый приступ эпилепсии (у ряда пациентов даже эпилептический статус), неукротимая рвота и лихорадка, которые позже объяснились критической гипонатриемией. Поэтому всем пациентам, получающим хирургическое лечение ГНО, а особенно АКТП-продуцирующих, необходимо обеспечивать биохимическое исследование крови на электролиты во избежание гипонатриемии [21, 29]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о значительно большей эффективности трансфеноидального микрохирургического лечения нейроэндокринных опухолей гипофиза с более низким количеством побочных эффектов и риском рецидивирования по сравнению со стандартной медикаментозной терапией.

Подводя итог по проанализированным данным отечественной и мировой научной литературы, можно сделать выводы о значительной актуальности проблемы симптоматической эпилепсии при гиперпролактинемии в общем и пролактиноме в частности. Несмотря на относительно низкую частоту встречаемости данного симптома в клинической картине, ситуацию может осложнять тот факт, что он может быть единственным значимым проявлением, что подтверждают описанные в научной литературе клинические случаи. Поэтому каждый квалифицированный специалист в области неврологии, нейрохирургии, нейроэндокринологии и нейрореаниматологии должен учитывать данное обстоятельство и знать наиболее эффективные методики его купирования.

Список литературы / References

1. Carty D. M., Harte, R., Drummond, R. S., Ward, R., Magid, K., Collier, D., ... Korbonits, M. (2020). AIP variant causing familial prolactinoma. *Pituitary*. DOI: 10.1007/s11102-020-01085-5.
2. Araujo-Castro M., Berrocal V. R., Pascual-Corralles E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones (Athens)*. 2020 Jun; 19 (2): 145–155. DOI: 10.1007/s42000-019-00168-8. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31933100.
3. Wildenberg L. E., Fialho C., Gadelha M. R. Prolactinomas. *Presse Med*. 2021 Dec; 50 (4): 104080. DOI: 10.1016/j.lpm.2021.104080. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34687915.
4. Mete O., Lopes M. B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2017 Sep; 28 (3): 228–243. DOI: 10.1007/s12022-017-9498-z. PMID: 28766057.
5. Beck-Peccoz P., Persani L., Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. 2019 Jan 11. In: Feingold K. R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W. W., Dhatariya K., Dungan K., Hershman J. M., Hofland J., Kalra S., Kalsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C. S., Kuohung W., Laferrère B., Levy M., McGee E. A., McLachlan R., Morley J. E., New M., Purnell J., Sahay R., Singer F., Sperling M. A., Stratakis C. A., Trencle D. L., Wilson D. P., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905212.
6. Molitch M. E. (2017). *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas*. JAMA, 317 (5), 516. DOI: 10.1001/jama.2016.19699.
7. Ogando-Rivas E., Alalade A. F., Boatey J., & Schwartz T. H. (2017). Double pituitary adenomas are most commonly associated with GH- and ACTH-secreting tumors: systematic review of the literature. *Pituitary*, 20 (6), 702–708. DOI: 10.1007/s11102-017-0826-6.
8. Zielinski G., Sajjad E. A., Maksymowicz M., Pekul M., & Koziarski A. (2019). Double pituitary adenomas in a large surgical series. *Pituitary*. DOI: 10.1007/s11102-019-00996-2.
9. Naumova L., Milevska-Vovchuk L., Burak A., Krytskyy T., Pankiv I. Neurological manifestations of prolactinoma (case report). *Georgian Med News*. 2021 May; (314): 116–120. PMID: 34248039.
10. Sliwinski A., Jalil F., De La Portilla L., Baldwin M., Lorenzo J., Bulsara K. R., Mirza F. S. Giant Prolactinoma Presenting with Facial Nerve Palsy and Hemiparesis. *J Endocr Soc*. 2021 Apr 14; 5 (9): bvab069. DOI: 10.1210/endo.bvab069. PMID: 34268462; PMCID: PMC8276890.
11. Malik A. A., Aziz F., Beshyah S. A., Aldahmani K. M. Aetiologies of Hyperprolactinaemia: A retrospective analysis from a tertiary healthcare centre. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2019 May; 19 (2): e129–e134. DOI: 10.18295/squmj.2019.19.02.008. Epub 2019 Sep 8. PMID: 31538011; PMCID: PMC6736269.
12. Donofrio C. A., Losa M., Gemma M., Giudice L., Barzaghi L. R., Mortini P. Safety of transphenoidal microsurgical approach in patients with an ACTH-secreting pituitary adenoma. *Endocrine*. 2017 Nov; 58 (2): 303–311. DOI: 10.1007/s12020-016-1214-0. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28005257.
13. Chamba N. G., Amour A. A., Sadiq A. M., Yamuya T. R., Assey E. V., Sadiq A. M., Howlett W. P. Status epilepticus and diabetes ketoacidosis: uncommon clinical presentations of acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 Apr 1; 2021: 20–0156. DOI: 10.1530/EDM-20-0156. Epub ahead of print. PMID: 33960324; PMCID: PMC8185527.
14. Shijo K., Yoshimura S., Mori F., Yamamuro S., Sumi K., Oshima H., Yoshino A. Pituitary Apoplexy Accompanying Temporal Lobe Seizure as a Complication. *World Neurosurg*. 2020 Jun; 138: 153–157. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.02.148. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32147553.
15. Aini R., Sachlin I. S., Chee L. C., Abdullah B. A. Unilateral Nasal Mass with Generalized Seizures: Potential Diagnostic Pitfalls in Giant Pituitary Adenoma. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2019 Dec 17; 10: 2152656719896580. DOI: 10.1177/2152656719896580. PMID: 31897352; PMCID: PMC6920587.
16. Hong C. S., Gorepati R., Kundishora A. J., Elsamadicy A. A., Peter P. R., Damsah E. C., Manes R. P., Omay S. B. Case Report: Suprasellar Pituitary Adenoma Presenting with Temporal Lobe Seizures. *Front Surg*. 2020 Dec 1; 7: 598138. DOI: 10.3389/fsurg.2020.598138. PMID: 33335912; PMCID: PMC7736041.
17. Koguchi M., Nakahara Y., Ebashi R., Ogata A., Shimokawa S., Masuoka J., Abe T. Status epilepticus induced by treatment with dopamine agonist therapy for giant prolactinoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2019 Jan 20; 13 (1): 18. DOI: 10.1186/s13256-018-1939-x. PMID: 30660191; PMCID: PMC6339691.
18. Chen D. Y., Chen C. C., Crawford J. R., Wang S. G. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol*. 2018 Aug; 139 (1): 13–21. DOI: 10.1007/s11060-018-2862-0. Epub 2018 May 24. PMID: 29797181.
19. Vecht C., Royer-Perron L., Houillier C., Huberfeld G. Seizures and Anticonvulsants in Brain Tumors: Frequency, Mechanisms and Anti-Epileptic Management. *Curr Pharm Des*. 2017; 23 (42): 6464–6487. DOI: 10.2174/1381612823666171027130003. PMID: 29076421.
20. Goldstein E. D., Feyissa A. M. Brain tumor related epilepsy. *Neural Neurochir Pol*. 2018 Aug; 52 (4): 436–447. DOI: 10.1016/j.pjnns.2018.06.001. Epub 2018 Jun 30. PMID: 30122210.
21. Donofrio C. A., Losa M., Gemma M., Giudice L., Barzaghi L. R., Mortini P. Safety of transphenoidal microsurgical approach in patients with an ACTH-secreting pituitary adenoma. *Endocrine*. 2017 Nov; 58 (2): 303–311. DOI: 10.1007/s12020-016-1214-0. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28005257.
22. Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019; 109 (1): 51–56. DOI: 10.1159/000495184. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30404098.
23. Castinetti F., Albarel F., Amodru V., Cuny T., Dufour H., Graillon T., ... Brue T. (2021). The risks of medical treatment of prolactinoma. *Annales d'Endocrinologie*, 82 (1), 15–19. DOI: 10.1016/j.ando.2020.12.008.
24. Salle L., Deluche E., Géraud F., Salle H. A prolactinoma resistant to cabergoline: The important role of surgery. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Nov; 177 (9): 1202–1205. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.01.016. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34167808.
25. Prabhu S., Prabhu S. Pituitary Prolactinoma with Amyloid Deposits: Surgery or Dopamine Agonists? Review of Previous Reports and New Recommendations for Management. *Asian J Neurosurg*. 2019; 14 (3): 754–758. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_127_19.
26. Zamanipour Najafabadi A. H., Zandbergen I. M., de Vries F., Broersen L. H. A., van den Akker-van Marle M. E., Pereira A. M., Peul W. C., Dekkers O. M., van Furth W. R., Biermasz N. R. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1; 105 (3): e32–41. DOI: 10.1210/clinem/dgzi144. PMID: 31665485; PMCID: PMC7112976.
27. Mailler D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019; 109 (1): 42–50. DOI: 10.1159/000495775. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30481756.
28. Braun L. T., Rubinstein G., Zopp S., Vogel F., Schmid-Tannwald C., Escudero M. P., Honninger J., Ladurner R., Reincke M. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine*. 2020 Nov; 70 (2): 218–231. DOI: 10.1007/s12020-020-02432-z. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32743767; PMCID: PMC7396205.
29. Rajaratnam S., Jeyaseelan L., Rajshekhar V. Delayed Hyponatremia Following Surgery for Pituitary Adenomas: An Under-recognized Complication. *Neuro India*. 2020 Mar-Apr; 68 (2): 340–345. DOI: 10.4103/0028-3886.280637. PMID: 32189698.
30. Maguire J. Fast-Spiking Interneurons Exposed in Tumor-Associated Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2019 Mar-Apr; 19 (2): 119–121. DOI: 10.1177/1535759719835351. PMID: 30955416; PMCID: PMC6610422.
31. Tewari B. P., Chaunsali L., Campbell S. L., Patel D. C., Goode A. E., Sontheimer H. Perineuronal nets decrease membrane capacitance of peritumoral fast spiking interneurons in a model of epilepsy. *Nat Commun*. 2018 Nov 9; 9 (1): 4724. DOI: 10.1038/s41467-018-07113-0. PMID: 30413686; PMCID: PMC6226462.
32. Vilaseca-Jolouch A., Abaira L., Quintana M., Sueiras M., Thonon V., Toleda M., Salas-Puig J., Fonseca E., Cordero E., Martínez-Ricarte F., Santamarina E. Tumor-associated status epilepticus: A prospective cohort in a tertiary hospital. *Epilepsy Behav*. 2020 Oct; 111: 107291. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107291. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702656.
33. Slegers R. J., Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun*. 2020 Mar 9; 8 (1): 27. DOI: 10.1186/s40478-020-00904-x. PMID: 32151273; PMCID: PMC7063704.
34. Tatum W. O. 4th, Quinones-Hinojosa A. Onco-Epilepsy: More Than Tumor and Seizures. *Mayo Clin Proc*. 2018 Sep; 93 (9): 1181–1184. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.06.019. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30104043.
35. Krajewski S., Wójcik M., Harat M., Furtak J. Influence of Epilepsy on the Quality of Life of Patients with Brain Tumors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 12; 18 (12): 6390. DOI: 10.3390/ijerph18126390. PMID: 34204841; PMCID: PMC8296208.

36. Abhinav K., Tyler M., Dale O.T., Mohyeldin A., Fernandez-Miranda J.C., Katznelson L. Managing complications of endoscopic transsphenoidal surgery in pituitary adenomas. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020 Sep; 15 (5): 311–319. DOI: 10.1080/17446651.2020.1800452. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32744080.
37. Alzhrani G., Sivakumar W., Park M. S., Taussky P., Couldwell W.T. Delayed Complications After Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2018 Jan; 109: 233–241. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.192. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28989047.
38. Yan J.L., Chang C.N., Chen P.Y. Endoscopic transsphenoidal surgery for resection of pituitary macroadenoma: A retrospective study. *PLoS One.* 2021 Aug 6; 16 (8): e0255599. DOI: 10.1371/journal.pone.0255599. PMID: 34358251; PMCID: PMC8345891.
39. Hondronikos N., Alomari A., Schrader M., Knappe U.J. Rhinological Consequences of Microsurgical Endonasal-Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021 Mar; 129 (3): 157–162. DOI: 10.1055/a-1155–6269. Epub 2020 May 7. PMID: 32380562.
40. Glezer A., Bronstein M.D. Hyperprolactinemia. 2022 Jan 5. In: Feingold K.R., Anawall B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K., Hershtman J.M., Hoffman J., Kalra S., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferrière B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Sahay R., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trencle D.L., Wilson D.P., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 25905218.
41. Maldaner N., Serra C., Tschopp O., Schmid C., Bozinov O., Regli L. Modernes Management von Hypophysenadenomen – gegenwärtiger Stand in Diagnostik, Therapie und Nachsorge [Modern Management of Pituitary Adenomas – Current State of Diagnosis, Treatment and Follow-Up]. *Praxis (Bern 1994).* 2018 Jul; 107 (15): 825–835. German. DOI: 10.1024/1661–8157/a003035. PMID: 30043702.
42. Tang H., Cheng Y., Huang J., Li J., Zhang B., Wu Z.B. Case Report: Temozolomide Treatment of Refractory Prolactinoma Resistant to Dopamine Agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 12; 12: 616339. DOI: 10.3389/fendo.2021.616339. PMID: 33776913; PMCID: PMC7996095.
43. Ghadirian H., Shirani M., Ghazi-Mirsaeed S., Mohebi S., Alimohamadi M. Pituitary Apoplexy during Treatment of Prolactinoma with Cabergoline. *Asian J Neurosurg.* 2018 Jan-Mar; 13 (1): 93–95. DOI: 10.4103/1793–5482.181130. PMID: 29492132; PMCID: PMC5820907.
44. Valea A., Sandru F., Petca A., Dumitrascu M.C., Carsote M., Petca R.C., Ghemigian A. Aggressive prolactinoma (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Jan; 23 (1): 74. DOI: 10.3892/etm.2021.10997. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34934445; PMCID: PMC8652381.
45. Asa S.L., Mete O., Perry A., Osamura R.Y. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022 Mar; 33 (1): 6–26. DOI: 10.1007/s12022-022-09703-7. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35291028.
46. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Сиднева Ю.Г., Исмаилов Д.Б., Чернов И.В., Яценко Д.А., Дзеранова Л.К. Развитие назальной ликвореи у молодой женщины с гигантской пролактиномой через 6,5 лет терапии каберголином. *Эндокринная хирургия.* 2017. № 4. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Сиднева Ю.Г., Исмаилов Д.Б., Чернов И.В., Яценко Д.А., Дзеранова Л.К. Development of nasal liquororrhea in a young woman with giant prolactinoma after 6.5 years of cabergoline therapy. *Endocrine Surgery.* 2017. No. 4.
47. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Варанова Г.Р., Волкова Н.И., Григорьев А.Ю., Гринева Е.Н., Марова Е.И., Мкртумян А.М., Трунин Ю.Ю., Чербило В.Ю. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Пробл. эндокр.* 2015. № 2. Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Vagapova G.R., Volkova N.I., Grigor'ev A. Yu., Grineva E.N., Marova E.I., Mkrtyunyan A.M., Trunin Yu. Yu., Cherebillo V. Yu. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2015; 61 (2): 55–77.
48. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Иловойская И.А., Далантаева Н.С., Бармина И.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы. *Вестн. репр.* 2009. № 2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romanova T.I., Rozhinskaya L. Ya., Dzeranova L. K., Ilovayskaya I. A., Dalantaeva N. S., Barmina I. I. Hyperprolactinemia. Modern approaches and old problems. *Bull. of Repr.* 2009. No. 2.
49. Предтеченская А.В., Некрасова М.Ф. Роль гиперпролактинемии и гиперандрогении в патогенезе эпилепсии у женщин. *Вестник НГУ. Серия: Биология, медицинская медицина.* 2009. Т. 7. Вып. 2. С. 83–88. Predtechenskaya A. V., Nekrasova M. F. The role of hyperandrogenia and hyperprolactinemia in the pathogenesis development of woman's epilepsies. *Bulletin of NGU.* 2009. Vol. 7. No. 2. P. 83–88.
50. Носов А.В. Эндоскопическое трансназальное трансфеноидальное удаление объемных образований хиазмально-селлярной области (питуитарных аденом) с использованием нейронавигации. А.В. Носов, Ю.Д. Авдонина, С.Б. Рогожкин [и др.]. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.* 2017. Т. 9. № 3. С. 187. Nosov A. V. Endoscopic transnasal transphenoidal removal of mass formations of the chiasmatal-sellar region (pituitary adenomas) using neuronavigation. *Russian neurosurgical journal n.a. professor A. L. Polenov.* 2017. Vol. 9. – No. S. P. 187.
51. Олюшин В.Е., А.Ю. Улитин. Некоторые особенности хирургического лечения гигантских инвазивных аденом гипофиза. В.Е. Олюшин, А.Ю. Улитин, Д.Е. Машко [и др.]. *Неврологический вестник.* 2007. Т. 39. № 2. С. 23–27. Olushin V. E., Ulitin A. Yu., Matsko D. E., Fadeeva T. N., Tashanbekov M. M. Some peculiarities of surgical treatment of giant invasive hypophysal adenomas. *Neurological herald.* 2007. Vol. 39. Vol. 2. P. 23–27.
52. Чербило В.Ю. Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Чербило Владислав Юрьевич. Санкт-Петербург, 2007. 50 с. Cherebillo V. Yu. Transsphenoidal endoscopic surgery in the complex treatment of pituitary adenomas: abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Saint-Petersburg, 2007. 50 p.
53. Дзеранова Л.К. Успешное лечение пролактиномы каберголином: нейроэндокринные и метаболические аспекты. Л.К. Дзеранова, Е.Н. Гиниятуллина, А.Д. Добрачева, Е.А. Пигарова. *Ожирение и метаболизм.* 2007. Т. 4. № 1. С. 35–36. Dzeranova L. K., Giniyatullina E. N., Dobracheva A. D., Pigarova E. A. Successful treatment of prolactinoma with cabergoline: neuroendocrine and metabolic aspects. *Obesity and metabolism.* 2007. Vol. 4. No. 1. P. 35–36.

Статья поступила / Received 24.07.22
Получена после рецензирования / Revised 01.09.22
Принята к публикации / Accepted 15.09.22

Сведения об авторах

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., зав. учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии ИМО¹, ассистент кафедры неврологии².
ORCID: 0000-0003-0190-3335

Чудиевич Сергей Николаевич, студент IV курса². ORCID: 0000-0003-4057-5303
Махортова Светлана Александровна, студент IV курса². ORCID: 0000-0001-7812-2655

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н. проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой нейрохирургии¹, проф. кафедры нейрохирургии². ORCID: 0000-0002-8343-4917

Расулов Заур Махачевич, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0003-3263-6049

Бубнова Полина Дмитриевна, студент V курса². ORCID: 0000-0001-6560-951X

Соколов Иван Александрович, врач-нейрохирург, аспирант 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0002-4081-9809

Булаева Мария Александровна, врач-нейрохирург, аспирант 1-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0001-8456-5751

Лавровский Павел Владимирович, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории нейрохирургического отделения № 4¹.
ORCID: 0000-0002-1451-0648

Вершинин Александр Эдуардович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0003-4122-8426

Лихачев Максим Анатольевич, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0002-4225-9884

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Василенко Анна Владимировна, E-mail: vasilenko_anna@list.ru

Для цитирования: Василенко А.В., Чудиевич С.Н., Улитин А.Ю., Махортова С.А., Расулов З.М., Бубнова П.Д., Соколов И.А., Булаева М.А., Лавровский П.В., Вершинин А.Э., Лихачев М.А. Эпилепсия, ассоциированная с гипофизарными нейроэндокринными опухолями: современное состояние проблемы и междисциплинарный подход. *Медицинский алфавит.* 2022; (21): 43–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-43-50>.

About authors

Vasilenko Anna V., PhD Med, head of teaching unit, associate professor at Dept of Neurosurgery¹, assistant at Dept of Neurology². E-mail: vasilenko_anna@list.ru. ORCID: 0000-0003-0190-3335

Chudievich Sergey N., 4th year student². ORCID: 0000-0003-4057-5303
Makhortova Svetlana A., 4th year student². ORCID: 0000-0001-7812-2655

Ulitin Alexey Yu., DM Sci (habili.), honored doctor of the Russian Federation, head of Dept of Neurosurgery¹, professor at Dept of Neurosurgery². ORCID: 0000-0002-8343-4917

Rasulov Zaur M., 2nd year resident at Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0003-3263-6049

Bubnova Polina D., 5th year student². ORCID: 0000-0001-6560-951X

Sokolov Ivan A., neurosurgeon, 2nd year postgraduate student of Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0002-4081-9809

Bulaeva Maria A., neurosurgeon, 1st year postgraduate student of Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0001-8456-5751

Lavrovsky Pavel V., neurosurgeon of superior expert category, Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0002-1451-0648

Vershinin Alexander E., 2nd year resident at Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0003-4122-8426

Likhachev Maxim A., 2nd year resident at Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000000242259884

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Vasilenko Anna V., E-mail: vasilenko_anna@list.ru

For citation: Vasilenko A. V., Chudievich S. N., Ulitin A. Yu., Makhortova S. A., Rasulov Z. M., Bubnova P. D., Sokolov I. A., Bulaeva M. A., Lavrovskiy P. V., Vershinin A. E., Likhachev M. A. Epilepsy associated with pituitary neuroendocrine tumors: Current status of problem and interdisciplinary approach. *Medical alphabet.* 2022; (21): 43–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-43-50>.

