

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: вопросы психоневрологии
в повседневной клинической практике**

Психические расстройства у пациентов
с неврологическими заболеваниями

Посттравматическое стрессовое расстройство

Шизофрения и биполярное расстройство:
есть ли связь?

Оливопонтоцеребеллярная атрофия:
клинический случай

Также в номере:

Неврологические маски дебюта
инсулинозависимого диабета

Патология сердечно-сосудистой системы
на слизистой оболочке ротовой полости

Гастропротекторы и безопасность
анти тромботической терапии

Синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя

№6 ТОМ 4
2023



портал
CON-MED.RU



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

klin-razbor.ru

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2023 / Том 4 / №6

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,

д-р мед. наук, проф.,
ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:

вопросы психоневрологии в повседневной клинической практике

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, доц., ФНМО ФГАУ ВО РУДН
им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Vladimir E. Medvedev, Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» —
Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» —
С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:
125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.
Общий тираж: 30 тыс. экз.
Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2023 г.
Журнал распространяется бесплатно.
Дата выхода: 27.10.2023

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Оригинальная статья

Эффективность психофармакотерапии и психотерапии для лечения и профилактики психических расстройств у пациентов с неврологическими заболеваниями
В.Э. Медведев, О.В. Котова, Н.Л. Зуйкова, И.В. Салынец, А.В. Палин, О.В. Михеева

6

MAIN TOPIC

Original article

Efficacy of using psychopharmacotherapy and psychotherapy for treatment and prevention of mental disorders in patients with neurological diseases
V.E. Medvedev, O.V. Kotova, N. L. Zuykova, I.V. Salyncey, A.V. Palin, O.V. Miheeva

6

Материалы конференций

Оценка эффективности и переносимости терапии больных эпилепсией: материалы заседания Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа. Москва, 10 декабря 2022 г.
Н.А. Ермоленко, И.Г. Рудакова, Г.В. Калмыкова, Ю.А. Корнукова, О.М. Михайлова, Г.В. Писковатская, К.В. Тягунова, Л.В. Федорова, А.А. Гелажис

13

Conference proceedings

Assessment of treatment efficacy and tolerability in patients with epilepsy: Materials of the meeting of the Central Federal District Neurologists-Epileptologists Expert Council. Moscow, December 10, 2022
N.A. Ermolenko, I.G. Rudakova, G.V. Kalmykova, Yu.A. Kornukova, O.M. Mihailova, G.V. Piskovatskaya, K.V. Tyagunova, L.V. Fedorova, A.A. Gelazhis

13

Обзор

А так ли был прав Крепелин? Попытка прояснить взаимосвязь между шизофренией и биполярным аффективным расстройством
А.Р. Асадуллин, И.С. Ефремов, Ф.Ш. Шагиахметов, Р.Р. Борукаев, И.В. Колыванова

20

Review

So, was Kraepelin right? An attempt to clarify the relationship between schizophrenia and bipolar disorder
A.R. Asadullin, I.S. Efremov, F.Sh. Shagiakhmetov, R.R. Borukaev, I.V. Kolyvanova

20

Обзор и клинический случай

Посттравматическое стрессовое расстройство как наиболее типичный ответ на психотравмирующее событие: клиническое наблюдение и обзор литературы
Д.С. Петелин, П.С. Исаева, А.Г. Смолевский, А.О. Толоконин, Б.А. Вольель

29

Review and clinical case

Post-traumatic stress disorder as the most typical response to a traumatic event: clinical observation and literature review
D.S. Petelin, P.S. Isaeva, A.G. Smoleevsky, A.O. Tolokonin, B.A. Volel

29

Лекция

Иновационные микрохирургические и эндоскопические технологии в лечении патологических процессов основания черепа и краниовертебрального перехода
А.Н. Шкарубо, И.В. Чернов, Д.Н. Андреев

36

Lecture

Innovative microsurgical and endoscopic techniques in treatment of disorders affecting skull base and craniocervical junction
A.N. Shkarubo, I.V. Chernov, D.N. Andreev

36

Клинический случай

Клиническое наблюдение позднего дебюта оливопонтocerebellарной атрофии
О.В. Курушина, П.С. Кривоножкина, В.В. Мирошникова, Н.А. Черная

45

Clinical case

Case report of late-onset olivopontocerebellar atrophy
O.V. Kurushina, P.S. Krivonozhkina, V.V. Miroshnikova, N.A. Chernaya

45

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Обзор

Возможности применения гастроэнтеропротектора ребамипида для повышения безопасности антитромботической терапии
Н.М. Воробьева, И.П. Малая, В.Д. Закиев, О.Н. Ткачёва

51

INTERNAL DISEASES

Review

The possibility of using gastroenteroprotector rebamipide to improve the antithrombotic therapy safety
N.M. Vorobyeva, I.P. Malaya, V.D. Zakiev, O.N. Tkacheva

51

Клинический случай

Неврологические маски дебюта инсулинозависимого диабета у коморбидного пациента в практике терапевта
М.В. Лебедева, В.Д. Бекетов

57

Clinical Case

Neurological masks of the onset of insulin-requiring diabetes in a comorbid patient in the practice of a general practitioner
M.V. Lebedeva, V.D. Beketov

57

Обзор

Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия
Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

62

Review

Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension
D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, L.Yu. Trukhan

62

СТОМАТОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Проявление патологии сердечно-сосудистой системы на слизистой оболочке ротовой полости и красной кайме губ
И.К. Луцкая, В.С. Камышников

69

STOMATOLOGY

Original article

Manifestation of cardiovascular pathology on oral mucosa and red lip border
I.K. Lutskaia, V.S. Kamyshnikov

69

ОНКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Кальцифицирующая фиброзная опухоль желудка: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение
Т.В. Новикова, А.Н. Вербовский, Г.Р. Сетдикова, В.М. Тюрина, Е.Р. Еремеева, В.Е. Шикина, А.В. Семенов

74

ONCOLOGY

Original article

Calcifying fibrous tumor of the stomach: a review of the literature and a clinical case
T.V. Novikova, A.N. Verbovsky, G.R. Setdikova, V.M. Tyurina, E.R. Ereemeeva, V.E. Shikina, A.V. Semenov

74

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Клинический случай

Случай синдрома Россолимо–Мелькерсона–Розенталя у ребенка 14 лет с синдромом Дауна
Л.И. Глебова, Е.В. Задонченко

80

DERMATOLOGY

Clinical Case

Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome in 14 years old child with Down's syndrome. Case report
L.I. Glebova, E.V. Zadionchenko

80

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Пациент 65 лет с фибрилляцией предсердий
Л.И. Дворецкий

83

CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING

Patient aged 65 with atrial fibrillation
L.I. Dvoretzky

83

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

Резюме актуальных статей

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

86

MED-LIBRARY

Abstract

Relevant articles published in the specialized foreign journals

86

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КеМГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической
фармакологии» РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсариевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адель Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА» (Иваново, Россия)

Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Эффективность психофармакотерапии и психотерапии для лечения и профилактики психических расстройств у пациентов с неврологическими заболеваниями

В.Э. Медведев✉, О.В. Котова, Н.Л. Зуйкова, И.В. Салынцев, А.В. Палин, О.В. Михеева

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉ medvedev_ve@pfur.ru

Аннотация

При психопатологических расстройствах у неврологических больных используют психофармакотерапию и методы психотерапии. Представлен опыт психофармакотерапии в комбинации с психотерапией и без нее у 242 неврологических больных. Положительный эффект от психофармакотерапии отмечен в 70,1% случаев, от психофармакотерапии в комбинации с психотерапией – в 78,0% случаев. Приведены данные об эффективности и переносимости ряда психотропных средств. Показано, что прием психотропных средств и психотерапия приводят к уменьшению частоты обострений неврологических заболеваний, снижают частоту обращений к неврологу. Обсуждается оптимизация психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с заболеваниями нервной системы.

Ключевые слова: профилактика, лечение, психопатологические расстройства, неврология.

Для цитирования: Медведев В.Э., Котова О.В., Зуйкова Н.Л. и др. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии для лечения и профилактики психических расстройств у пациентов с неврологическими заболеваниями. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 6–12. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00265

Original article

Efficacy of using psychopharmacotherapy and psychotherapy for treatment and prevention of mental disorders in patients with neurological diseases

Vladimir E. Medvedev✉, Olga V. Kotova, Nadezhda L. Zuikova, Igor V. Salynceev, Aleksandr V. Palin, Olga V. Miheeva

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

✉ medvedev_ve@pfur.ru

Abstract

Psychopharmacotherapy and psychotherapy methods are used for psychopathological conditions in neurological patients. The experience of psychopharmacotherapy combined or not combined with psychotherapy in 242 patients with neurological disorders is reported. Beneficial effects of psychopharmacotherapy are observed in 70.1% of cases, while that of psychopharmacotherapy combined with psychotherapy are reported in 78.0% of cases. The data on efficacy and tolerability of a number of psychotropic agents are provided. It has been shown that the use of psychotropic agents and psychotherapy results in the reduced rate of exacerbation of neurological disorders, reduces the rate of visits to neurologist. Optimization of psychopharmacotherapy and psychotherapy in patients with nervous system disorders is discussed.

Key words: prevention, treatment, psychopathological conditions, neurology.

For citation: V.E. Medvedev, O.V. Kotova, N. L. Zuikova, I.V. Salynceev, A.V. Palin, O.V. Miheeva. Efficacy of using psychopharmacotherapy and psychotherapy for treatment and prevention of mental disorders in patients with neurological diseases. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 6–12 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00265

В последние десятилетия в научной литературе приводятся свидетельства положительного влияния на течение и прогноз неврологических заболеваний (НЗ) своевременно начатого лечения сопутствующих психопатологических расстройств [1–6]. При этом используются все группы психотропных препаратов и различные методы психотерапии.

Среди психотропных препаратов применяются средства в наибольшей мере соответствующие таким требованиям общемедицинской сети, как минимальная вы-

раженность нежелательных нейротропных и соматотропных эффектов, ограниченность признаков «поведенческой токсичности», низкая вероятность нежелательных взаимодействий с соматотропными препаратами, простота использования (возможность назначения фиксированной дозы или минимальная потребность в ее титрации) [7–9].

Другая неотъемлемая часть современного лечения и профилактики НЗ – психотерапевтическое воздействие [10–12]. Психокоррекционная работа включает эле-

Таблица 1. Синдромальная характеристика (по МКБ-10) актуальных психопатологических расстройств у пациентов с НЗ
Table 1. Syndromic characteristics (according to ICD-10) of relevant psychopathological conditions in patients with neurological disorders

Диагноз по МКБ-10	G20-G26 Экстрапирамидные и другие двигательные нарушения (n=78)		G43-G47 Эпизодические и пароксизмальные расстройства (n=80)		G30-G32 Другие дегенеративные болезни нервной системы (n=82)		Всего (n=242)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Депрессивный эпизод легкой или средней степени тяжести F32.0-F32.1	18	23	30	37,5	18	21,4	66	27,3
Специфические (изолированные фобии, F40.2) и другие фобические тревожные расстройства (F40.8)	0	0	0	0	4	4,8	4	1,7
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство F41.2	0	0	12	15	6	7,1	18	7,4
Острая реакция на стресс (F43.0)	0	0	6	7,5	0	0	6	2,5
Соматизированное (в том числе конверсионное) расстройство F45.0	14	18	2	2,5	6	7,1	22	9,1
Ипохондрическое расстройство F45.2	28	35,9	24	30	36	42,9	88	36,4
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3), устойчивое соматоформное болевое расстройство (F45.4) и другие соматоформные расстройства (F45.8)	19	23	2	2,5	10	11,9	30	12,4
Неврастения F48.0	0	0	4	5	4	4,8	8	3,3
Всего	78	100	80	100	82	100	242	100

менты поддерживающей психотерапии, направленной на редукцию чувства страха, отчаяния и беспомощности, коррекцию катастрофического образа болезни путем подключения элементов рационально-разъяснительной психотерапии (убеждение пациента в гипертрофированности его опасений) [10–13]. Важнейший этап психотерапевтического процесса – формирование более адекватной позиции пациента по отношению к заболеванию посредством проведения когнитивно-поведенческой психотерапии, ориентированной на выработку у пациента позиции соучастия в процессе лечения, самостоятельных действий в плане ограничения нагрузки, приема лекарств, диеты и т.д. [13–15].

Для профилактики психогенной провокации обострений соматического недуга, по данным литературы, особое значение имеет распознавание индивидуальной восприимчивости к тем или иным стрессовым воздействиям и, в первую очередь, определение обладающего высокой личностной значимостью психогенного триггера [14–17].

Выбор конкретного метода психотерапии основывается прежде всего на соображениях удобства применения, экономичности и доступности для больного. Так, психотерапевтическое вмешательство должно отвечать требованию «субъективной адекватности» и соответствовать особенностям внутренней картины болезни,

ожиданиям больного, его возможностям осмысления, интеллектуальному и образовательному уровню. Не менее значимо соответствие предлагаемого метода личностным особенностям больного [13–17].

Целью работы, проведенной на кафедре психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы являлось сравнительное изучение эффективности и переносимости психофармакотерапии и комбинированной (психотропные средства и психотерапия) терапии актуальных психопатологических расстройств у больных с НЗ.

Пациенты и методы исследования

В исследование были включены 242 пациента (158 (65,3%) женщин, 84 (34,7%) мужчины, в возрасте до 65 лет, средний возраст – $52,3 \pm 2,7$ года), прошедшие обследование и лечение на клинических базах кафедры (ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ и ООО «Международный институт психосоматического здоровья», Москва) и страдающие коморбидными психопатологическими расстройствами легкой или средней степени тяжести, соответствующие критериям Международной классификации болезней (МКБ)-10 для тревожных (F40.0-F41.9) или соматоформных расстройств (F45.0-F45.9), расстройств приспособительных реакций (F43.2), неврастении (F48.0) или соматогенной

Таблица 2. Суточные дозы психотропных препаратов, применявшихся у кардиологических пациентов
Table 2. Daily dosage of psychotropic drugs used in cardiological patients

Название препарата	Диапазон доз, мг	
	минимальная-максимальная	средняя
Антипсихотики		
Алимемазин	2,5–20	10
Суплирид	50–300	150
Кветиапин	25–200	75
Хлорпротиксен	10–100	50
Тиоридазин	30–60	40
Антидепрессанты		
Агомелатин	25–50	25
Миртазапин	15–45	15
Эсциталопрам	5–20	10
Циталопрам	10–40	20
Пароксетин	10–60	30
Флувоксамин	25–150	75
Сертралин	50–300	150
Флуоксетин	20–40	30
Венлафаксин	18,75–75	56,25
Дулоксетин	60–120	60
Тразодон	50–300	150
Вортиоксетин	10	10
Анксиолитики		
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	0,5–5	2,5
Тофизопам	25–150	75
Буспирон	5–60	30
Гидроксизин	25–75	37,5
Фабомотизол	30–60	30
Тетраметилтетраазабициклооктандион	500–1500	1000
Ноотропные препараты (D, L) рац-гопантеновая кислота	600–1800	1200
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	125–750	375

астении (органического эмоционально лабильного расстройства, F06.6), давшие информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты принимали базовую стандартизированную терапию, включающую различные соматотропные (неврологические) препараты.

Спектр психопатологических расстройств у больных с различными НЗ несколько отличался (табл. 1).

В ходе терапии использовались психотропные средства, характеризующиеся, по данным литературы, сравнительно широким терапевтическим диапазоном и хорошей переносимостью у пациентов с различными соматическими заболеваниями, включая НЗ, обладающие минимальным влиянием на соматические функции, низкой вероятностью неблагоприятного взаимодействия с соматотропными препаратами (табл. 2) [18–24].

Основными методами психотерапевтического воздействия (116 (47,9%) набл.) были поддерживающая, интерперсональная, когнитивно-поведенческая психотерапия (52 (21,5%) набл.), трансактный анализ (28 (11,6%) набл.), семейная и групповая (14 (5,8%) набл.) психотерапия. В 24 (9,9%) наблюдениях использова-

лись гипноз, методы мышечной релаксации, кинезиотерапии.

Уменьшение выраженности текущей психопатологической симптоматики в течение 6–8-недельного курса на 50% расценивалось как хороший эффект, на 100% – как отличный эффект по результатам тестирования с помощью психометрических методик (Оценочная клиническая шкала тревоги Шихана, 24-балльная шкала оценки депрессии Гамильтона, шкала общего клинического впечатления).

Для оценки нежелательных явлений, определения переносимости и безопасности психофармакотерапии использовалась Шкала оценки побочных эффектов (UKU).

Результаты исследования

Данные собственных психофармакотерапевтических исследований эффективности и переносимости монотерапии некоторыми из перечисленных препаратов представлены в табл. 3 и 4.

В ходе исследования при дифференцированной оценке установлено, что эффективность комбиниро-

Таблица 3. Эффективность и длительность терапии некоторыми психотропными препаратами у неврологических больных
Table 3. Efficacy and duration of therapy with certain psychotropic drugs in neurological patients

Препарат	Положительный эффект, %	Длительность терапии, нед
<i>Антидепрессанты</i>		
Вортиоксетин	80	6
Циталопрам	63,3	6
Пароксетин	60	4
Сертралин	63,3	6
Агомелатин	66,7	6
Венлафаксин	63,3	4
<i>Антипсихотики</i>		
Кветиапин	74,5	6
Алимемазин	70	6

Таблица 4. Частота нежелательных побочных эффектов при использовании некоторых психотропных препаратов у неврологических больных
Table 4. Rate of adverse side effects associated with the use of certain psychotropic drugs by neurological patients

Препарат	Доля пациентов с нежелательными явлениями, %	Доля пациентов, преждевременно завершивших монотерапию, %
<i>Антидепрессанты</i>		
Агомелатин	16,7	0
Милнаципран	23,3	13,3
Венлафаксин	36,7	13,3–23,3
Пароксетин	33,3	3,3
Сертралин	20	6,7
Циталопрам	26,7	10
Вортиоксетин	23,3	0
<i>Антипсихотики</i>		
Кветиапин	23,3	3,3
Алимемазин	20	0

ванной психофармакотерапии с психотерапевтическим воздействием, на уровне тенденции, превосходит результативность только психофармакотерапии (табл. 5).

Таблица 5. Сравнительная эффективность психофармакотерапии и комбинированной терапии (психотропные средства и психотерапия) у кардиологических пациентов
Table 5. Relative efficacy of psychopharmacotherapy and combination therapy (psychotropic drugs and psychotherapy) in cardiological patients

Оценка эффективности	Психофармакотерапия (n=126)	Комбинированная терапия (n=116)	Всего
Респондеры	36,7–41,3%	43,1–46,6%	79,8–87,9%
Ремиссия	24,2–28,8%	26,5–31,4%	50,7–60,2%

Таблица 6. Влияние психофармакотерапии и комбинированной терапии (психофармакотерапия и психотерапия) на течение заболевания у неврологических пациентов
Table 6. Effects of psychopharmacotherapy and combination therapy (psychopharmacotherapy and psychotherapy) on the disease course in neurological patients

Показатель		Психофармакотерапия (n=84)	Комбинированная терапия (n=54)
Частота возникновения обострений (число в год)	до терапии	7,2±4,3	7,9±3,6
	на фоне терапии	3,0±1,4*	2,2±0,9*
Обращаемость к кардиологам (число обращений в год)	до терапии	14,2±5,2	13,8±4,8
	на фоне терапии	8,6±3,7*	5,1±2,7*

* $p < 0,001$

Анализ катamnестических сведений 138 (57%) из 242 больных, получавших профилактическую комбинированную и психофармакотерапию, демонстрирует эффект комплексного лечения у неврологических больных (табл. 6).

Установлено, что у неврологических пациентов регулярная психотерапия и прием адекватной (по эффективности и переносимости) психофармакотерапии в профилактических целях в течение 0,5–1,5 года статистически достоверно приводит к уменьшению частоты возникновения обострений НЗ. Такое лечение снижает обращаемость к неврологам и геронтологам по поводу необусловленной объективно (по данным лабораторных, физикальных и инструментальных обследований) тяжестью заболевания соматоформной симптоматики (сенсопатии, кардиалгии, психалгии, панические атаки, «предобморочные» состояния, синдром гипервентиляции, астения и т.п.).

Обсуждение

Особенности динамики НЗ диктуют и своеобразие терапевтического вмешательства: у пациентов с психопатологическими расстройствами на фоне базовой соматотропной терапии необходимо присоединить психотропные средства (анксиолитики, антидепрессанты, антипсихотики, снотворные, ноотропы), опосредованно стабилизирующих физиологические показатели. Кроме того, весь процесс профилактического и купирующего лечения НЗ должен сопровождаться курсом психотерапии, направленной на коррекцию личностных черт больного, его реакции на окружающее, разрешение психотравмирующей ситуации, урегулирование взаимоотношений в семье и т.д. Только весь лечебный комплекс может способствовать выздоровлению. Для претворения этого комплекса в жизнь требуется консультация и помощь психиатра, психотерапевта или клинического психолога.

В ходе настоящего исследования показаны возможность, необходимость и эффективность проведения адекватной, индивидуально подобранной психофарма-

котерапии и психотерапии неврологическим пациентам.

Результаты проведенного исследования подтверждаются данными других исследователей. Данные программы «КАМЕРТОН» свидетельствуют, что у пациентов с НЗ с сопутствующей депрессией на фоне применения антидепрессантов достоверно снижаются суммарный балл по шкале депрессии и уровень переживаемого больными психоэмоционального стресса; пациенты значительно меньше жалуются на нарушения сна, слабость, утомляемость, снижение концентрации внимания. Именно эти симптомы зачастую расцениваются неврологами как признак ухудшения течения основного заболевания и служат поводом для усиления антиангинальной и иной соматотропной терапии [25].

Антидепрессанты (тимоаналептики) – препараты, нормализующие патологически измененный гипотимический (депрессивный) аффект; способствуют редукции обусловленных депрессией когнитивных, двигательных и соматовегетативных проявлений [26].

В неврологической клинике, как правило, используют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам), агонист мелатонина и антагонист серотонина (агомелатин), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (пирлиндол), а также препараты с двойным механизмом действия (венлафаксин, дулоксетин) [25–28].

Среди антипсихотиков (нейролептики), назначение которых больным НЗ в ряде случаев направлено на снижение психомоторной активности и возбуждения, чаще, учитывая хорошую переносимость и относительно небольшую вероятность развития НЯ, используют препараты последних поколений – атипичные антипсихотики (кветиапин, оланзапин), а также широко применяемые в психосоматике сульпирид и алимемазин, тиоридазин, хлорпротиксен [29–32].

Анксиолитики (транквилизаторы) используют в неврологических клиниках; их назначают для профилактики и/или купирования тревожно-фобических расстройств при наличии и без панических атак и ипохондрических фобий, нозогенных реакций и развитий, ипохондрических и истерических депрессий. Транквилизаторы и гипнотики применяют для лечения стойкой диссомнии [33, 34]. При этом в случае недостаточного гипнотического эффекта транквилизаторов возможно комбинированное назначение и других психотропных средств, характеризующихся наличием седативного эф-

фекта и доказанной гипнотической активностью: антипсихотиков (хлорпротиксен, кветиапин), антидепрессантов (агомелатин, миртазапин, флувоксамин, амитриптилин) [21, 25–32].

Среди анксиолитиков и гипнотиков пациентам с НЗ чаще всего назначают производные бензодиазепина, бензимидазола (фабоматизол), дифенилметана (гидроксизин), гетероциклические производные (зопиклон, золпидем) [23, 33].

Ноотропные препараты последнего поколения (смешанные ноотропы, ноотрофы, нейропротекторы, «транквилоноотропы» или «ноотранквилизаторы» [18–20]), обладающие широким спектром психофармакотерапевтической активности, включающим не только прямое активирующее действие на когнитивные функции (обучение, память, умственная деятельность и т.д.), но и церебропротекторный, анксиолитический, стимулирующий и другие эффекты, применяют у больных НЗ для профилактики и лечения соматогений, астенических депрессий, астенических и гиперсомнических состояний [27, 34]. Ноотропные средства назначают также для купирования побочных эффектов (вялость, сомнолентность, нарушения внимания), возникающих в связи с применением психотропных и соматотропных препаратов [18–20].

Продолжительность профилактической и купирующей психофармакотерапии у пациентов с НЗ определяется, в первую очередь, динамикой психопатологических расстройств. В большом числе наблюдений, когда психические нарушения приобретают затяжной характер (ипохондрические развития, затяжная депрессия), необходимо продолжение лечения в амбулаторных условиях после выписки из стационара [27, 30, 34].

При использовании психотропных средств рекомендовано начинать и придерживаться монотерапевтического подхода [2, 8, 21, 27], назначения лекарственных средств в малых дозах, постепенного увеличения суточного количества препарата для установления индивидуальной переносимости и предотвращения нежелательных явлений. Соответственно, психофармакотерапия у больных НЗ в условиях стационара может осуществляться после консультации психиатра неврологом самостоятельно. В регулярном наблюдении психиатра нуждаются только больные с затяжными психопатологическими состояниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Александровский Ю.А. Психические расстройства в общей медицинской практике и их лечение. М., 2004. Alexandrovsky YuA. Mental disorders in general medical practice and their treatment. Moscow, 2004 (in Russian).
2. Гуров В.А., Медведев В.Э. Тревожные расстройства в общей медицине (аспекты клиники и терапии). Архивъ внутренней медицины. 2011; 2: 15–9. Gurov VA, Medvedev VE. Anxiety disorders in general medicine (aspects of clinic and therapy). Archive Int Med. 2011; 2: 15–9 (in Russian).
3. Зотов П.Б., Уманский М.С. Депрессии в общей медицинской практике (клиника, диагностика, лекарственная терапия). Методическое пособие для врачей. М., 2006. Zotov PB, Umansky MS. Depression in general medical practice (clinic, diagnosis, drug therapy). Methodical Manual For Doctors. Moscow, 2006 (in Russian).
4. Чутко Л.С. Неврастения. Медицинский совет. 2009; 4: 19–20. Chutko L.S. Neurasthenia. Medical advice. 2009; 4: 19–20 (in Russian).

5. Chaturvedi SK, Desai G, Shaligram D. Somatoform disorders, somatization and abnormal illness behavior. *Int Rev of Psychiatry*. 2006; 18 (1): 75–80.
6. Palomo L, Rubio C, Gervas J. The comorbidity in primary care. *Gac Sanit*. 2006 Mar; 20: 182–91.
7. Котова О.В., Зуйкова Н.Л., Палин А.В. и др. Психопатологические расстройства при хронической ишемии мозга: возможности профилактики. *Лечащий врач*. 2021; 5 (24): 22–6. DOI: 10.51793/OS.2021.15.98.005
Kotova OV, Zujkova NL, Palin AV et al. Psychopathological disorders in chronic cerebral ischemia: possibilities of prevention. *Attending physician*. 2021; 5 (24): 22–6. DOI: 10.51793/OS.2021.15.98.005 (in Russian).
8. Медведев В.Э., Тер-Исраелян А.Ю., Фролова В.И. и др. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2020; 1; 23–7.
Medvedev VE, Ter-Israelyan AY, Frolova VI et al. Optimization of therapy of mental disorders with a multisyndromic clinical picture. *Psychiatry and psychopharmacotherapy named after P.B. Gannushkin*. 2020; 1; 23–7 (in Russian).
9. Медведев В.Э. Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14 (2): 84–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90
Medvedev VE. Therapy of mental disorders of the generative cycle in women. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022; 14 (2): 84–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90 (in Russian).
10. Бурно М.Е., Иговская А.С. Психотерапия пациентов с расстройствами личности, характеризующимися преобладанием ипохондрии. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008; 108 (12): 27–31.
Burno ME, Igovskaya AS. Psychotherapy of patients with personality disorders characterized by the predominance of hypochondria. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 108 (12): 27–31. (in Russian).
11. Петрова Н.Н., Коновалова В.А. Психотерапия в лечении психосоматических расстройств. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2004; 3: 25–7.
Petrova NN, Konovalova VA. Psychotherapy in the treatment of psychosomatic disorders. *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev*. 2004; 3: 25–7 (in Russian).
12. Сидоров П.И., Парняков А.В. Клиническая психология (3-е изд. дополн.). М., 2008.
Sidorov PI, Parnyakov AV. *Clinical psychology* (3rd ed. supplement). Moscow, 2008 (in Russian).
13. Clarke DM, Kissane DW, Smith GC. Demoralization, anhedonia and grief in patients with severe physical illness. *World Psychiatry*. 2005; 4 (2): 96–105.
14. Huffman JC. Predicting panic disorder among patients with chest pain: an analysis of the literature. *Psychosomatics*. 2003; 44: 222–36.
15. Deutsch F. Psychoanalyse und organkrankheiten. *Internationale Zeitschrift fur Psychoanalyse und Image*. 1922; 8: 290.
16. Davidson KW, Trudeau KJ, van Roosmalen E et al. Perspective: Gender as a Health Determinant and Implications for Health Education. *Health Educ Behav*. 2006; 33 (6): 731–43.
17. Buwalda FM, Bouman TK, Marijtje AJ. The Effect of a Psychoeducational Course on Hypochondriacal Metacognition. *Cogn Ther Res*. 2008; 32: 689–701.
18. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998; 61 (4): 3–9.
Voronina TA, Seredenin SB. Nootropic drugs, achievements and new problems. *Experimental and clinical pharmacology*. 1998; 61 (4): 3–9 (in Russian).
19. Ноотропы в когнитивной неврологии детского возраста. Под ред. Л.М. Кузенковой. М., 2008.
Nootropics in cognitive neurology of childhood. Ed. L.M. Kuzenkova. Moscow, 2008 (in Russian).
20. Медведев В.Э. Аджьювантная терапия депрессий препаратом гопантеновой кислоты. *Медицинский алфавит*. 2021; (41): 6–10. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-41-6-10
Medvedev VE. Adjuvant therapy of depression with hopanthenic acid. *Medical Alphabet*. 2021; (41): 6–10. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-41-6-10 (in Russian).
21. Медведев В.Э., Титова Н.В., Милуихина И.В. и др. Медленноволновой сон и возможности современной терапии инсомний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123 (8): 49–55. DOI: 10.17116/jnevro202312308149
Medvedev VE, Titova NV, Milyukhina IV et al. Slow-wave sleep and the possibilities of modern insomnia therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023; 123 (8): 49–55. DOI: 10.17116/jnevro202312308149 (in Russian).
22. Медведев В.Э., Фролова В.И., Палин А.В. Оптимизация лечения депрессии назначением этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексикор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123 (4): 78–84.
Medvedev VE, Frolova VI, Palin AV. Optimization of depression treatment by prescribing ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexicor). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023; 123 (4): 78–84 (in Russian).
23. Терещенко О.Н., Кост Н.В., Медведев В.Э. Современные тенденции патогенетической терапии тревоги. *Обзор литературы. Часть 2. Психиатрия*. 2018; (2): 106–15.
Tereshchenko ON, Kost NV, Medvedev VE. Modern trends in pathogenetic therapy of anxiety. *Literature review. Part 2. Psychiatry*. 2018; (2): 106–15 (in Russian).
24. Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И. Психофармакотерапия и психотерапия патологических телесных ощущений в челюстно-лицевой области. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021; (3): 44–55.
Fofanova YuS, Medvedev VE, Frolova VI. Psychopharmacotherapy and psychotherapy of pathological bodily sensations in the maxillofacial region. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2021; (3): 44–55 (in Russian).
25. Яхно Н.Н., Вознесенская Т.Г. Эффективность и переносимость агомелатина (Вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского многоцентрового исследования «КАМЕРТОН»). *Неврологический журнал*. 2012; 17 (1): 43–9.
Yakhno NN, Voznesenskaya TG. Efficacy and tolerability of agomelatine (Valdoxan) in the treatment of mild and moderate depressive disorders in neurological practice (results of the Russian multicenter study "Tuning Fork"). *Neurological J*. 2012; 17 (1): 43–9 (in Russian).
26. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (11): 109–17. DOI: 10.17116/jnevro201811811109
Medvedev VE. Efficacy and tolerability of modern antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118 (11): 109–17. DOI: 10.17116/jnevro201811811109 (in Russian).
27. Боголепова А.Н., Бровко Э.В., Гаврилова С.И. и др. Дорожная карта по оказанию помощи пациенту с болезнью Альцгеймера в России в формате экосистемы: текущие потребности, барьеры и возможные решения (резюльция научно-практической встречи экспертов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122 (7): 121–31.
Bogolepova AN, Brovko EB, Gavrilova SI et al. Roadmap for helping a patient with Alzheimer's disease in Russia in the ecosystem format: current needs, barriers and possible solutions (resolution of the scientific and practical meeting of experts). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022; 122 (7): 121–31 (in Russian).
28. Медведев В.Э., Тер-Исраелян А.Ю., Фролова В.И. и др. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; (2): 77–80.
Medvedev VE, Ter-Israelyan AY, Frolova VI et al. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; (2): 77–80 (in Russian).
29. Медведев В.Э. Психические расстройства репродуктивного цикла у женщин. *Психиатрия*. 2022; 20 (2): 85–96. DOI: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-85-96
Medvedev VE. Mental disorders of the reproductive cycle in women. *Psychiatry*. 2022; 20 (2): 85–96 (in Russian).
30. Медведев В.Э. Психосоматические осложнения снижения или нарушения генеративной функции у пациенток общесоматической сети (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2022; 12 (3): 187–94. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-187-194

- Medvedev VE. Psychosomatic complications of decreased or impaired generative function in patients of the general somatic network (literature review). *Archive of Internal Medicine*. 2022; 12 (3): 187–94. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-187-194 (in Russian).
31. Фофанова Ю.С., Никифоров И.А., Аронов П.В. и др. Сенестопатический синдром в челюстно-лицевой области. *Вестник медицинского стоматологического института*. 2023; 2 (65): 9–16. Fofanova YuS, Nikiforov IA, Aronov PV et al. Senestopathic syndrome in the maxillofacial region. *Bulletin of the Medical Dental Institute*. 2023; 2 (65): 9–16 (in Russian).
 32. Медведев В.Э. Алимемазин в психиатрии и психосоматике. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2018; 20 (3–4): 26–33.
 33. Котова О.В., Беляев А.А., Медведев В.Э. и др. Гиперсомния при психических расстройствах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123 (5 вып. 2): 63–8. DOI: 10.17116/jnevro202312305263 Kotova OV, Belyaev AA, Medvedev VE et al. Hypersomnia in mental disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023; 123 (5 release 2): 63–8. DOI: 10.17116/jnevro202312305263 (in Russian).
 34. Медведев В.Э. Пациент с астенией в общей медицинской практике. *Терапия*. 2022; 8(9): 107–113. DOI: 10.18565/therapy.2022.9.107–113 Medvedev VE. A patient with asthenia in general medical practice. *Therapy*. DOI: 10.18565/therapy.2022.9.107–113 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, зав. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: medvedev_ve@pfur.ru

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Зуйкова Надежда Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Сальнищев Игорь Всеволодович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Палин Александр Васильевич – ассистент каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Михеева Ольга Викторовна – каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Поступила в редакцию: 03.10.2023

Поступила после рецензирования: 06.10.2023

Принята к публикации: 06.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladimir E. Medvedev – Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. E-mail: medvedev_ve@pfur.ru

Olga V. Kotova – Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

Nadezhda L. Zuikova – cand. Sci. (med.), Peoples' Friendship university of Russia named after Patrice Lumumba

Igor V. Salynchev – Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

Aleksandr V. Palin – Assistant, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

Olga V. Miheeva – Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

Received: 03.10.2023

Revised: 06.10.2023

Accepted: 06.10.2023



Оценка эффективности и переносимости терапии больных эпилепсией: материалы заседания Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа. Москва, 10 декабря 2022 г.

Н.А. Ермоленко^{✉1}, И.Г. Рудакова², Г.В. Калмыкова³, Ю.А. Корнукова⁴, О.М. Михайлова⁵, Г.В. Писковатская⁶, К.В. Тягунова¹, Л.В. Федорова⁷, А.А. Гелажис⁸

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

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

⁴БУЗ Воронежской области «ВО Клиническая больница №1», Эпилептологический центр, Воронеж, Россия;

⁵ГБУЗ Ярославской области «Детская поликлиника №5», Ярославль, Россия;

⁶ОБУЗ «Курская клиническая психиатрическая больница им. святого великомученика и целителя Пантелеимона», Курск, Россия;

⁷ГБУЗ «Брянская областная психиатрическая больница №1», Брянск, Россия;

⁸ГБУЗ «Калужская областная клиническая больница», Калуга, Россия

✉ermola@bk.ru

Аннотация

10 декабря 2022 г. прошло заседание Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа, посвященное проблеме противоэпилептической терапии в регионах ЦФО в сопоставлении с мировыми данными и Российскими клиническими рекомендациями. На заседании обсуждались приоритетные вопросы по выбору стартовой терапии, тактике ведения пациентов с учетом клинических, гендерных и социальных особенностей в разных возрастных группах. В статье представлены выводы по заседанию рабочей группы экспертов неврологов-эпилептологов ЦФО. Полученный результат является поводом для пересмотра тактики лечения и рекомендацией к внедрению новых подходов к терапии пациентов с эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, монотерапия, эффективность терапии, противоэпилептические препараты, Сейзар, ламотриджин, переносимость препарата, коморбидность.

Для цитирования: Ермоленко Н.А., Рудакова И.Г., Калмыкова Г.В. и др. Оценка эффективности и переносимости терапии больных эпилепсией: материалы заседания Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального Федерального округа. Москва, 10 декабря 2022 г. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 13–19. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00266

Assessment of treatment efficacy and tolerability in patients with epilepsy: Materials of the meeting of the Central Federal District Neurologists-Epileptologists Expert Council. Moscow, December 10, 2022

N.A. Ermolenko^{✉1}, I.G. Rudakova², G.V. Kalmykova³, Yu.A. Kornukova⁴, O.M. Mihailova⁵, G.V. Piskovatskaya⁶, K.V. Tyagunova¹, L.V. Fedorova⁷, A.A. Gelazhis⁸

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia;

²Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

³Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

⁴Voronezh Region Clinical Hospital No1, Epileptology Center, Voronezh, Russia;

⁵Children's polyclinic No5 Yaroslavl Region, Yaroslavl, Russia;

⁶Kursk Clinical Psychiatric Hospital named after Panteleimon, Kursk, Russia;

⁷Bryansk Regional Psychiatric Hospital No1, Bryansk, Russia;

⁸Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia

✉ermola@bk.ru

Abstract

A meeting of the Central Federal District Neurologists-Epileptologists Expert Council dedicated to the issue of antiepileptic therapy in the CFD regions relative to global data and Russian guidelines was held on December 10, 2022. The priority issues of selecting initial therapy, tactics of patient management considering clinical, gender-related and social features in different age groups were discussed during the meeting. The paper reports conclusions of the meeting of the working group of the CFD experts in neurology and epileptology. The results obtained are the reason to revise the treatment tactics and the guidelines on introduction of new approaches to treatment of patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, monotherapy, therapy efficacy, antiepileptic drugs, Sazar, lamotrigine, drug tolerability, comorbidity.

For citation: Ermolenko N.A., Rudakova I.G., Kalmykova G.V. et al. Assessment of treatment efficacy and tolerability in patients with epilepsy: Materials of the meeting of the Central Federal District Neurologists-Epileptologists Expert Council. Moscow, December 10, 2022. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 13–19 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00266

10 декабря 2022 г. прошло заседание Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа, посвященное проблеме противоэпилептической терапии в регионах ЦФО в сопоставлении с мировыми данными и Российскими клиническими рекомендациями.

На заседании обсуждались приоритетные положения, направленные на выбор стартовой противоэпилептической терапии, тактике ведения пациентов с учетом клинических, гендерных и социальных особенностей в разных возрастных группах.

В последнее время произошли изменения в тактике ведения пациентов с эпилепсией [1]. Выбор 1-й линии монотерапии в клинической практике в настоящее время осуществляется не только на основании эффективности и переносимости в зависимости от типа приступов и формы эпилепсии, но и способности противоэпилептического препарата (ПЭП) удерживать пациента в длительной стабильной ремиссии с учетом потенциального межлекарственного взаимодействия, коморбидной патологии, а также социоэкономических и культуральных факторов [1].

Претерпело изменение и понятие «эффективности лекарственного средства», которое, согласно концепции Резолюции Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) от 26.06.2021 [2], следует понимать, как комплекс свойств, оказывающих позитивное влияние на различные аспекты жизни пациента, стирающих восприятие им болезни.

Последние метаанализы по исследованию эффективности, переносимости и длительности удержания на терапии ПЭП при лечении фокальной эпилепсии показали, что лучшим ПЭП оказался ламотриджин, опередив карбамазепин, вальпроат, топирамат, окскарбазепин и леветирацетам [3], в том числе при впервые диагностированной эпилепсии [4].

На основании исследований в реальной клинической практике SANAD I [4], где ламотриджин доказал равную эффективность карбамазепину с лучшим профилем безопасности и удержания на терапии, и затем в SANAD II [5], в котором было продемонстрировано преимущество ламотриджина перед леветирацетамом и зонисамидом в обеспечении устойчивой 12-месячной ремиссии приступов, с лучшим профилем переносимости, были сделаны существенные изменения в рекомендациях NICE (2022 г.). Теперь ламотриджин рекомендуется как препарат 1-й линии в монотерапии впервые диагностированной эпилепсии, отодвинув карбамазепин на 2-ю линию выбора (NICE, 2022 г.) [6].

Благодаря комбинированному механизму действия, ламотриджин обладает широким спектром терапевтической активности, являясь препаратом 1-го выбора при лечении абсансов у всех категорий пациентов, а также имеет доказанную эффективность (исследование I класса доказательности) в лечении дроп-атак при синдроме Леннокса–Гастро [7]. Также ламотриджин показал самую высокую эффективность с достижением полного контроля приступов у 61% пациентов в лечении ге-

нерализованных тонико-клонических, тонических и клонических приступов при сравнении с вальпроатом, леветирацетамом, топираматом. Таким образом, вальпроевая кислота, ранее безусловный лидер по эффективности, уступила позиции ламотриджину, оказавшись наименее эффективным препаратом среди сравниваемых, если учитывать фактор удержания на терапии [3, 8].

Ламотриджин был одним из первых новых препаратов, появившихся в России в конце 1980-х годов. Широкое знакомство с препаратом началось только с середины 1990-х годов после публикации монографии Е.И. Гусева и Г.С. Бурда [9]. Позже в монографии Л.Р. Зенкова [10] были подробно описаны механизмы антиэпилептического действия ламотриджина. Было показано, что он является не только блокатором натриевых каналов [11], но также блокатором вольтаж-зависимых Т-типа кальциевых каналов [12], увеличивает количество тормозного нейротрансмиттера ГАМК в синаптической щели, а также ограничивает выброс возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата [13]. Комбинированный механизм действия ламотриджина расширяет спектр терапевтической активности и делает эффективным его применение при всех типах эпилептических приступов. Автором были даны рекомендации по лечению ламотриджином и минимизации нежелательных явлений, показано, что существенную роль в формировании высокой приверженности терапии ламотриджином играет длительный период полувыведения с возможностью однократного приема. В 2000-х В.А. Карловым описаны особенности использования препарата у женщин в возрастном аспекте [14].

На заседании Совета экспертов ЦФО было продемонстрировано, что, благодаря длительному опыту использования ламотриджина в реальной клинической практике, продолжается расширение показаний ламотриджина у пациентов с эпилепсией. В настоящее время Совет экспертов РПЭЛ признал ламотриджин «золотым стандартом» терапии фокальной эпилепсии у мужчин и женщин, рекомендован в качестве препарата 1-го выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эпилепсией [2]. Необходимо отметить, что на протяжении длительного периода в отечественной практике ламотриджин использовался относительно редко, в основном в комбинированной терапии. Лишь в последние годы накопленные научные данные позволили компании Алкалоид (Македония), производителю препарата Сейзар, способствовать активному применению ламотриджина в России. К настоящему моменту накопленный клинический опыт применения Сейзара превосходит опыт применения любого другого ламотриджина. Сегодня с уверенностью можно сказать, что Сейзар в клиническом плане идентичен оригинальному ламотриджину, превосходит его по показателю доступности (стоимости лечения). А появление в России ламотриджина в удобной дозировке 200 мг (Сейзар 200 мг) с возможностью однократного приема, позволяет существенно улучшить привержен-

ность терапии. Сказанное подтверждается многочисленными публикациями отечественных ученых и практиков, изучавших Сейзар в наблюдательных программах у детей [29–31, 34], при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии у лиц женского пола [32], при ведении беременности [35]. Обобщен и представлен опыт применения Сейзара epileптологами в самых различных клинических ситуациях в рамках конференции Российской противоэпилептической лиги в 2021 г. [33].

В статистике применения ПЭП в странах Европы ламотриджином лечится до 60% пациентов (в Великобритании, Франции, Швеции, Швейцарии, Норвегии и др.). В РФ эти показатели не превышают 12%. Безусловными лидерами в назначении противоэпилептической терапии (ПЭТ) пациентам с эпилепсией в РФ, в том числе в различных регионах ЦФО, остаются вальпроевая кислота и карбамазепин, которые принимают 24% и 38% пациентов соответственно.

Несмотря на многочисленные публикации о противопоказаниях назначений вальпроатов при лечении пациенток, которые могут забеременеть в связи с величайшим риском мальформаций у плода, а также когнитивных и поведенческих расстройств у детей, рожденных от матерей, принимавших вальпроаты во время беременности [15], вальпроаты в РФ получает не меньше 1/4 всех пациентов, в том числе пациенток с репродуктивным потенциалом.

Данные исследований беременных женщин в Европе на протяжении 14-летнего периода продемонстрировали снижение уровня мальформаций на 27% на фоне увеличения назначения ламотриджина и леветирацетама с одновременным уменьшением назначений вальпроата и карбамазепина [16]. В связи с тем, что ламотриджин ассоциируется с нейтральным воздействием на физиологические особенности женского организма и благоприятными исходами беременности, он рекомендован как препарат выбора в лечении всех типов приступов у лиц женского пола [15]. Вероятность рождения ребенка с врожденными пороками развития при монотерапии ламотриджином сопоставима с популяционной. Важно использовать терапевтический лекарственный мониторинг ламотриджина, что обеспечит стабильное течение эпилепсии в период беременности.

Установлено что при длительном приеме ламотриджина отсутствует влияние на гормональный статус женщин и девушек [17]. ILAE (2019 г.) рекомендует принять во внимание тератогенные риски в момент начала лечения маленьких пациентов женского пола [2].

В случаях, когда нельзя исключить вальпроат, одним из вариантов терапии может быть возможность снижения дозы вальпроата с добавлением ламотриджина [16].

В метаанализе [18] сравнительной эффективности 20 различных ПЭП в качестве дополнительной терапии, которые оценивались по критериям эффективности, безопасности, межлекарственному взаимодей-

ствию, механизму действия и приверженности лечению в реальной клинической практике, ламотриджин занял первое место, обогнав такие препараты, как леветирацетам, перампанел и топирамат.

Один из важнейших вопросов, который широко обсуждался на Совете, – это полиморбидность у пациентов с эпилепсией. Коморбидные пациенты, кроме ПЭП, получают от двух и более препаратов, которые жизненно необходимы, прежде всего это касается пациентов с сердечно-сосудистой и психиатрической коморбидностью. Поэтому при выборе ПЭП необходимо обращать особое внимание на межлекарственное взаимодействие и побочные эффекты ПЭП.

Препараты, которые метаболизируются с участием ферментов печени (CYP3A4), являясь их индукторами (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин) или ингибиторами (вальпроевая кислота), а также кишечного Р-гликопротеина (леветирацетам), могут серьезно повлиять на концентрацию препаратов, которые пациенты постоянно принимают по жизненным показаниям. Таким образом, высокий уровень межлекарственного взаимодействия может в значительной степени уменьшить эффективность лечения сопутствующей патологии или повысить возможность токсических нежелательных явлений.

Известно, что у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью одновременное назначение карбамазепина, который является фермент-индуцирующим противоэпилептическим препаратом (ФИПЭП), и антиаритмических препаратов, блокаторов кальциевых каналов, статинов значительно снижает их концентрацию в крови, что может быть причиной фатальных осложнений.

В последние годы у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками (инсульт, инфаркт, нарушения ритма сердца, тромбозы и др.) начали активно применяться антикоагулянты нового поколения (НОАК). ФИПЭП или индукторы кишечного Р-гликопротеина (леветирацетам) могут значительно снижать концентрацию их в крови и, как следствие, уменьшать системное воздействие и эффективность НОАК. Такие препараты, как карбамазепин, леветирацетам, фенобарбитал, фенитоин, топирамат и вальпроевая кислота, могут ослабить эффект НОАК и, таким образом, привести к опасным осложнениям [19–21].

Опубликованы данные крупных популяционных регистров Швеции, включивших 2577 взрослых пациентов (средний возраст 78 лет), перенесших острый инсульт в период с 2005 по 2010 г. с последующей постинсультной эпилепсией (ПИЭ). Самая низкая 3- и 5-летняя выживаемость после острого инсульта у пациентов с ПЭИ отмечалась на фоне приема вальпроевой кислоты и карбамазепина, а самая высокая – у пациентов, принимавших ламотриджин и леветирацетам [22]. В настоящее время определены препараты с высоким риском сердечно-сосудистой (СС) коморбидности, которые включают вальпроаты, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Несмотря на то что Россия занимает

1-е место в Европе по количеству инсультов и смертности от них, среди назначений ПЭП 1-е место занимает карбамазепин, который сам по себе является фактором риска СС коморбидности и вызывает жизнеугрожающие побочные эффекты: у 70% пациентов, принимающих карбамазепин более 3 лет, наблюдается повышение уровня холестерина более чем в 2 раза. Эта ситуация, безусловно, требует пересмотра тактики назначения ПЭП, что было учтено в Российских Клинических рекомендациях (ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых, 2022 г.). Пациентам с ишемическим инсультом и установленным диагнозом постинсультной эпилепсии в качестве препарата 1-го выбора с целью предотвращения приступов рекомендуется ламотриджин [23].

Следует отметить, что эпилепсия сопряжена с высокой психиатрической коморбидностью. Ряд противоэпилептических препаратов может провоцировать психиатрические коморбидные расстройства, а при их наличии – утяжелять состояние, что значительно снижает качество жизни пациентов с эпилепсией [24, 25].

Установлено, что ламотриджин обладает независимым положительным действием на когнитивные, психические функции, аффективно-личностную сферу, стабилизирует настроение, обладает антидепрессивной активностью у пациентов с коморбидными депрессивными симптомами от низкой до умеренной степени [26], а также имеет доказанные «антисуицидальные свойства» у пациентов с данной патологией.

Следует подчеркнуть, что ламотриджин позволяет достигать высокой эффективности при низком дозировании с минимизацией нежелательных явлений, положительно влияя на эмоциональную сферу, концентрацию внимания и минимальным потенциалом негативного влияния на поведение.

Эта комбинация качеств демонстрирует уникальные показатели удержания на терапии, что способствует формированию высокой приверженности лечению и делает его особенно эффективным в уязвимых группах пациентов – у детей, подростков и пожилых людей [26, 27].

Согласно Российским Клиническим рекомендациям, лечение пациентов старше 65 лет с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом) следует начинать с ламотриджина в виде монотерапии. (Уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1 [28])

Заключение

Таким образом, Совет экспертов неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа считает, что необходимо пересмотреть существующий подход к выбору противоэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией в соответствии с современными рекомендациями Российского и международного сообществ эпилептологов.

Следует признать, что сегодня лидерами в назначениях ПЭП при лечении пациентов с эпилепсией в РФ, в том числе регионах ЦФО, все еще остаются устаревшие подходы к выбору так называемых базовых ПЭП – карбамазепина и вальпроевой кислоты. Устаревшая стратегия не учитывает современных требования к качеству оказываемой помощи и не использует возможности фармакотерапии. Как следствие, страдает качество жизни пациентов, а в группах уязвимых пациентов, к которым относятся дети, молодые женщины, пожилые люди, пациенты с сердечно-сосудистой и психиатрической коморбидностью, может причинять вред здоровью. Ламотриджин (Сейзар) – препарат, лидирующий по основным фармакодинамическим показателям – соотношению эффективности, переносимости и долгосрочного удержания, улучшает качество жизни пациентов и обеспечивает лучшую комплаентность. В современном мире ламотриджин (Сейзар) является препаратом 1-го выбора в монотерапии и рациональной политерапии при всех формах эпилепсии и эпилептических синдромах у детей и взрослых. Положительный когнитивный профиль делает его оптимальным препаратом у детей и подростков, может успешно применяться как препарат 1-й линии при генерализованной эпилепсии у детей, в том числе начиная с трех лет (при абсансах). Ламотриджин (Сейзар) должен быть рекомендован как препарат 1-го выбора, особенно в первичной монотерапии женской и подростковой эпилепсии. Следует избегать назначений вальпроевой кислоты у женщин и девушек. На этапе планирования беременности оправдан перевод женщин с детородным потенциалом на терапию ламотриджином (Сейзаром) в связи с более высокими показателями безопасности. Ламотриджин (Сейзар) оказывает благоприятное действие на больных с коморбидными психическими расстройствами. В сочетании с хорошей противоэпилептической активностью ламотриджин (Сейзар) является препаратом выбора в лечении эпилепсии этой группы пациентов. Ламотриджин (Сейзар) является более предпочтительным в лечении фокальных форм эпилепсии у пожилых пациентов по сравнению с карбамазепином по причине его лучшей переносимости и небольшой вероятности фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами. Следует избегать назначения карбамазепина пациентам с СС коморбидностью.

Рабочая группа врачей-экспертов неврологов-эпилептологов ЦФО призывает активно и широко использовать ламотриджин (Сейзар) в ежедневной практике, следуя рекомендациям 2021 г. [2], а также основываясь на данных мировой и российской клинической практики. Полученный результат является поводом для пересмотра тактики лечения и подходов к терапии пациентов с эпилепсией, а также улучшения качества их жизни и минимизации рисков от побочных эффектов, которые могут отразиться на будущем поколении.

Мероприятие организовано и публикация подготовлена при поддержке ООО «Алкалоид-Рус».
The event was organized and the publication was prepared with the support of Alkaloid-Rus LLC.

Литература / References

1. Moosa AN. Antiepileptic drug treatment of epilepsy in children. *Continuum (Minneapolis)*. 2019; 25 (2): 381–407. DOI: 10.1212/CON.0000000000000712
 2. Резолюция заседания экспертов Российской Противозепилептической Лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 195–9. Resolution of the meeting of experts of the Russian Antiepileptic League on the treatment of women with epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2019; 11 (2): 195–9. (in Russian)
 3. Campos MS, Ayres LR, Morelo MR et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016; 36 (12): 1255–71. DOI: 10.1002/phar.1855
 4. Marson A, Al-Kharusi A, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1000–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60460-7
 5. Marson A, Burnside G, Appleton R et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 10282 (April 10): 1375–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00246-4
 6. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. 15.07.2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
 7. French JA et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004; 62 (8): 1261–73. DOI: 10.1212/01.wnl.0000123695.22623.32
 8. Campos MS, Ayres LR, Morelo MR et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm* 2018; 40 (3): 589–98. DOI: 10.1007/s11096-018-0641-9
 9. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия: ламиктал в лечении больных эпилепсией. Москва: Буклет, 1994. Gusev EI, Burd GS. Epilepsy: lamictal in the treatment of patients with epilepsy. Moscow: Booklet, 1994. (in Russian)
 10. Зенков Л.Р. Ламиктал в лечении эпилепсии. Москва, 2006. Zenkov LR. Lamictal in the treatment of epilepsy. Moscow, 2006. (in Russian)
 11. Chung-Chin Kuo. A Common Anticonvulsant Binding Site for Phenytoin, Carbamazepine, and Lamotrigine in Neuronal Na⁺ Channels. *Molecular Pharmacology*. 1998; 54 (4): 712–21.
 12. Grunze H, Von Wegerer J, Greene RW, Walden J. Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. *Neuropsychobiology*. 1998; 38 (3): 131–8. DOI: 10.1159/000026528
 13. Wang SJ, Sihra TS, Gean PW. Lamotrigine inhibition of glutamate release from isolated cerebrocortical nerve terminals (synaptosomes) by suppression voltage-activated calcium channel activity. *Neuroreport*. 2001; 20 (100): 2255–8. DOI: 10.1097/00001756-200107200-00042
 14. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: БИНОМ, 2019. Karlov VA. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: BINOM, 2019. (in Russian)
 15. Tomson T, Battino D, Bromley R et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*. 2019; 21 (6): 497–17. DOI: 10.1684/epd.2019.1105
 16. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: an observational study. *Neurology*. 2019; 93 (90): e831–e840. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008001
 17. Морозова Т.В. Ведение беременных женщин с эпилепсией в Ульяновской области. Материалы заседания Совета Экспертов эпилептологического сообщества региона Волга. Самара. 15 ноября 2022.
-

- Morozova TV. Management of pregnant women with epilepsy in the Ulyanovsk region. Materials of the meeting of the Council of Experts of the Epileptological community of the Volga region. Samara. November 15, 2022. (in Russian)
18. Shorvon SD et al. Antiepileptic drug treatment of generalized tonic-clonic seizures: An evaluation of regulatory data and five criteria for drug selection. *Epilepsy Behavior*. 2018; 82: 91–103. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.01.039
 19. Stöhlberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2016; 126: 98–101. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.06.003
 20. Taha M, Li W, Schmidt CM et al. The interactions between anticonvulsants and non-vitamin K antagonist oral anticoagulant agents: A systematic review. *Epilepsy Res*. 2020; 162: 106304. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106304
 21. U.S. Food and Drug Administration. Medwatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting program. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>. Accessed: May 26, 2020.
 22. Larsson D et al. Association Between Antiseizure Drug Monotherapy and Mortality for Patients With Poststroke Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2022; 79 (2): 169–75. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4584
 23. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Москва, 2022. Available at: <https://evidence-neurology.ru/evidentiary-medicine/klinicheskie-rekomendatsii>
Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Moscow, 2022. Available at: <https://evidence-neurology.ru/evidentiary-medicine/klinicheskie-rekomendatsii> (in Russian)
 24. Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (5): 533–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5042
 25. Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: observations from prospective audits. *Epilepsy Behav* 2017; 71 (Pt. A): 73–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.04.003
 26. Fakhoury TA. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms. *Epilepsy Behav*. 2007; 10 (1): 155–62. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.11.003
 27. Witt JA, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18 (6): 551–54. DOI: 10.1080/14656566.2017.1309025
 28. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. Москва, 2022. URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf>
Epilepsy and epileptic status in adults and children. Clinical recommendations. Moscow, 2022. URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf> (in Russian)
 29. Бадалян О.Л., Савенков А.А. Возможные варианты применения препарата ламотриджин для эффективного лечения эпилепсии детей и подростков. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology*. 2018; (1): 14–9.
 30. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). *РЖДН*; 15 (2): 17–41. Pylaeva OA, Mukhin KYu. Efficacy and tolerability of Seizar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of the Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy named after Svt. Luke). *Rus J Pediatric Neurology*. 2020; 15 (2): 17–41. (in Russian)
 31. Мухин К.Ю. и др. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святого Луки. *РЖДН*. 2022; 17 (3): 8–36.
Mukhin KYu et al. Lamotrigine (Seizar) in the treatment of epilepsy: results of 4-year use of the drug in the Association of Medical Institutions for the diagnosis, treatment and rehabilitation of diseases of the nervous system and epilepsy. St. Luke. *Rus J Pediatric Neurology*. 2022; 17 (3): 8–36. (in Russian)
 32. Бархатов М.В. и др. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзар®) в лечении идиопатической генерализованной эпилепсии у лиц женского пола: многоцентровое исследование. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13 (4): 325–37. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103
Barkhatov MV et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar®) in the treatment of idiopathic generalized epilepsy in women: a multicenter study. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2021; 13 (4): 325–37. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103 (in Russian)
 33. Карлов В.А. Эпилепсия и женщина – женщина найдена! Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (3): 227–41. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.125.
Karlov VA. Epilepsy and a woman – a woman has been found! *Epilepsy and paroxysmal states*. 2022; 14 (3): 227–41. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.125. (in Russian)
 34. Пивоварова А.М., Горчханова З.К. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзар) в моно- и политерапии при генерализованных и фокальных эпилепсиях. опыт применения ламотриджина (Сейзар) в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева за период 2019–2021 гг. Вестник эпилептологии. 2021; с. 19–29.
Pivovarova AM, Gorchkhanova ZK. Evaluation of the efficacy and tolerability of lamotrigine (Seizar) in mono- and polytherapy in generalized and focal epilepsy. the experience of using lamotrigine (Sazar) in the Veltischev Institute of Pediatrics for the period 2019–2021. *Bulletin of Epileptology*. 2021; pp.: 19–29. (in Russian)
 35. Ларина И.В. Актуальные вопросы ведения беременности у пациенток с эпилепсией. Вестник эпилептологии. 2021; с. 36–47.
Larina IV. Topical issues of pregnancy management in patients with epilepsy. *Bulletin of Epileptology*. 2021; pp.: 36–47. (in Russian)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ермоленко Наталья Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии, ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», врач-невролог высшей категории, главный внештатный детский невролог департамента здравоохранения Воронежской области. E-mail: ermola@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7197-6009

Рудакова Ирина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии Факультета усовершенствования врачей, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Калмыкова Галина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней Медицинского института, НИУ БелГУ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

N.A. Ermolenko – Dr. Sci. (Med.), Prof., Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. E-mail: ermola@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7197-6009
<https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

I.G. Rudakova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

G.V. Kalmykova – Cand. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University

Корнукова Юлия Анатольевна – невролог-эпилептолог, врач высшей квалификационной категории, Эпилептологический центр БУЗ ВО ВОКБ №1

Михайлова Ольга Михайловна – невролог-эпилептолог, главный детский невролог Департамента здравоохранения Ярославля и Ярославской области, ГБУЗ Ярославской области «Детская поликлиника №5»

Писковатская Галина Владимировна – невролог-эпилептолог, ОБУЗ «Курская клиническая психиатрическая больница им. святого великомученика и целителя Пантелеимона»

Тягунова К.В. – врач-невролог, аспирант кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

Федорова Лариса Викторовна – невролог-эпилептолог, МЦ «Семейная Клиника», ГАУЗ «Брянская областная психиатрическая больница №1»

Гелажис Анжелика Александровна – невролог-эпилептолог, ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница»

Поступила в редакцию: 18.07.2023

Поступила после рецензирования: 14.08.2023

Принята к публикации: 24.08.2023

Yu.A. Kornukova – Neurologist-epileptologist, Voronezh Region Clinical Hospital No1, Epileptology Center

O.M. Mihailova – Neurologist-epileptologist, Chief Pediatric Neurologist of the Department of Health of Yaroslavl and Yaroslavl Region, Children's polyclinic No5 Yaroslavl Region

G.V. Piskovatskaya – Neurologist-epileptologist, Kursk Clinical Psychiatric Hospital named after Panteleimon

K.V. Tyagunova – Neurologist, Graduate Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

L.V. Fedorova – Neurologist-epileptologist, Bryansk Regional Psychiatric Hospital No1

A.A. Gelazhis – Neurologist-epileptologist, Kaluga Regional Clinical Hospital

Received: 18.07.2023

Revised: 14.08.2023

Accepted: 24.08.2023



А так ли был прав Крепелин? Попытка прояснить взаимосвязь между шизофренией и биполярным аффективным расстройством

А.Р. Асадуллин¹✉, И.С. Ефремов^{1,2}, Ф.Ш. Шагиахметов³, Р.Р. Борукаев⁴, И.В. Колыванова⁴

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

² ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ООО «Анджелини Фарма Рус», Москва, Россия

✉ droar@yandex.ru

Аннотация

Биологический взгляд на развитие психических заболеваний описан со времен Гиппократ в его гуморальной теории, рассматривая мозг как место происхождения всех эмоций и, таким образом, отвергал более ранние теории, утверждавшие, что психические явления обусловлены божественным вмешательством. Впоследствии его идеи трансформировались в том числе и в утверждение Крепелина, который описал психическое расстройство как «закономерный биологический процесс», на основе которого предложил делить заболевания на две большие группы – *dementia praecox* и *la folie circulaire*. В основе разделения лежали нарушения интеллекта, которые более выражены у пациентов с шизофренией, чем у пациентов с биполярным расстройством. Современные исследования обнаружили значительное клиническое и генетическое сходство между двумя расстройствами. Но, в отличие от шизофрении, у людей с биполярным расстройством данные не указывают на снижение интеллекта, и даже напротив, риск развития биполярного расстройства связан с более высоким преморбидным IQ. Можем ли мы предположить, что гены, которые определяют это когнитивное различие, – это просто те гены и их мутации, которые определяют более низкий IQ в общей популяции, а не гены, связанные с болезнью. Другим общим феноменом, выявленным в современности, является высокая эффективность антипсихотиков при обоих заболеваниях. Большую эффективность и безопасность демонстрируют современные антипсихотики, которые мы обсудим в данной статье.

Ключевые слова: шизофрения, биполярное аффективное расстройство, когнитивия, антипсихотики, лurasидон.

Для цитирования: Асадуллин А.Р., Ефремов И.С., Шагиахметов Ф.Ш., Борукаев Р.Р., Колыванова И.В. А так ли был прав Крепелин? Попытка прояснить взаимосвязь между шизофренией и биполярным аффективным расстройством. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 20–28. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00267

So, was Kraepelin right? An attempt to clarify the relationship between schizophrenia and bipolar disorder

Azat R. Asadullin¹✉, Ilya S. Efremov^{1,2}, Farid Sh. Shagiakhmetov³, Rustam R. Borukaev⁴, Irina V. Kolyvanova⁴

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia;

³ Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

⁴ Angelini Pharma Rus, Moscow, Russia

*droar@yandex.ru

Abstract

Biological view of the development of mental disorders was described back in the days of Hippocrates in his humoral theory considering the brain as a place of origin of all emotions and therefore rejecting the earlier theories suggesting that psychic phenomena resulted from divine intervention. Later his ideas transformed to produce, inter alia, the Kraepelin's allegation. Kraepelin described mental disorder as a “natural biological process” and suggested to divide mental disorders into two large groups, *dementia praecox* and *la folie circulaire*, based on this allegation. Differentiation was based on intellectual impairment that was more severe in patients with schizophrenia than in patients with bipolar disorder. Current research has revealed considerable clinical and genetic similarity of two disorders. However, in contrast to schizophrenia, the data of patients with bipolar disorder indicate no intellectual impairment. Furthermore, the risk of bipolar disorder is associated with higher premorbid IQ. Can we suppose that the genes that determine such cognitive differences are just genes and their mutations that determine lower IQ in the general population, but not the disease-associated genes? High efficacy of antipsychotics against both disorders is the other common phenomenon revealed in modern times. Modern antipsychotics that will be discussed in this paper show higher efficacy and safety.

Key words: schizophrenia, bipolar disorder, cognition, antipsychotics, lurasidone.

For citation: Asadullin A.R., Efremov I.S., Shagiakhmetov F.Sh., Borukaev R.R., Kolyvanova I.V. So, was Kraepelin right? An attempt to clarify the relationship between schizophrenia and bipolar disorder. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 20–28 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00267

Биологический взгляд на развитие психических заболеваний описан со времен Гиппократ в его гуморальной теории, где доминирующей концепцией патогенности была «черная желчь» – некое биологиче-

ское «вещество», которое вовлечено в процесс формирования психического заболевания, как минимум меланхолии (депрессии). Кроме того, Гиппократ рассматривал мозг как место происхождения всех эмоций, от-

вергая таким образом более ранние теории, утверждающие, что психические явления обусловлены божественным вмешательством, попутно отметив, что колебания настроения иногда имеют сезонный характер. Таким образом, медицинское мышление древних греков представляет собой одну из самых ранних попыток перейти от демонической или божественной этиологии к пониманию лежащих в основе биологических причин различных расстройств. Эпоха возрождения и учения Парацельса (1391–1431), который также описал манию как эпизодическое заболевание, все же более «соматизировали» психические расстройства. Зачатки биологической теории психических болезней стали появляться на рубеже XVI–XVII вв., однако при этом акцент делался на описании симптоматики, а не на биологических объяснениях причин. Принято считать, что поворот в понимании биологической причины развития психических заболеваний в XIX в. совершил Вильгельм Гризингер (1817–1868), призвав к клиническим и патофизиологическим исследованиям, основанным на предположении, что «психическое заболевание – это заболевание мозга». Теория Гризингера довольно упрощенно представлена в литературе, он придерживался весьма дифференцированного взгляда на проблему сомато- и психогенеза ментальных расстройств и придавал больший вес соматическим факторам в генезе того состояния, что позже было названо «эндогенным психозом». Карл Людвиг Кальбаум (1828–1899), известный нам как ученый, описавший кататонию и гебефрению, продолжил традиции французской психопатологии, яркие представители которой – Фальре и Бейлем – во 2-й половине XIX в. разработали клинко-психопатологический метод исследования. В своей работе «Клинко-диагностические точки зрения в психопатологии» Кальбаум изложил квинтэссенцию своей позиции, определив роль клинического диагноза и обозначив отличия между симптомокомплексами и самим заболеванием. Кальбаум впервые предположил, что пациенты с одинаковым диагнозом имеют схожие симптомы, их общую этиологию и отметил, что у этих пациентов должен быть одинаковый терапевтический ответ на конкретные вмешательства и общий прогноз. Саму же центральную идею психиатрической «сущности болезни» продолжил Эмиль Крепелин (1856–1926), предположив в своей известной работе «Исследование проявлений психического заболевания», что основные признаки всех психотических расстройств в конечном итоге будут классифицированы в «естественной», т.е. преимущественно биологической системе. Именно тогда Крепелин впервые описал, что психическая болезнь – это «закономерный биологический процесс, разделяющийся на несколько видов, имеющих каждый определенную этиологию, характерные физические и психические признаки, типическое течение, патологоанатомическую основу и тесно связанный с самой сущностью процесса заранее предопределенный исход». Чуть позже, опираясь на это воззрение, он приступил к исследованию медицинских документов и отчетов двух

крупных психиатрических клиник (Пфорцхайма и Эммендингена) и предложил делить заболевания на две большие группы: *dementia praecox* и *la folie circulaire*. Крепелин выступил 27 ноября 1898 г. с докладом «О диагнозе и прогнозе *Dementia praecox*» на 29-м съезде психиатров Юго-Западной Германии в городе Гейдельберг. И именно это фундаментальное разделение Крепелином «маниакально-депрессивного помешательства» и «раннего слабоумия», основанное на симптоматике, течении и семейном анамнезе, составляющее основу современной психиатрической нозологии, мы и попробуем оспорить в своей статье.

До настоящего времени шизофрения и биполярное расстройство рассматриваются как отдельные нозологические единицы, а их рубрификация основана на различных клинических проявлениях [1, 2].

Несмотря на «крепелиновское» различие между шизофренией и биполярным расстройством, а также современные категориальные и деменсиональные классификации DSM-5 и МКБ-10 (МКБ-11), между этими заболеваниями существует значительное совпадение.

Один из интересных феноменов – это высокая коморбидность обоих заболеваний с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ) и частая инициация обострения, связанная с приемом ПАВ [3]. Исследование E.B. Rognli и соавт. (2023 г.) норвежского регистра пациентов с диагнозом «психоз, вызванный употреблением психоактивных веществ» с 2010 по 2015 г. (n=3187) обнаружило, что совокупные показатели перехода от психоза, вызванного употреблением ПАВ, к расстройствам шизофренического спектра были практически равны показателям перехода к биполярному расстройству [4]. Наиболее часто с рецидивом обоих заболеваний был связан каннабис. Потребление каннабиса повышало риск шизофрении в 2,3–2,8 раза и биполярного расстройства – в 2,5 раза [5, 6].

Известно, что оба заболевания – это наследуемые расстройства, и был достигнут значительный прогресс в выявлении идентичных полиморфных вариантов генов, которые составляют по разным данным до 85% [7]. Консорциум психиатрической геномики (PGC), проводя крупномасштабные исследования общегеномных ассоциаций (GWASs) шизофрении и биполярного расстройства, с целью выявить геномные локусы риска, идентифицировал 108 и 30 независимых локусов риска шизофрении и риска биполярного расстройства, а также обнаружил высокую степень полигенности и высокое генетическое перекрытие ($rg = 0,7–0,8$) [8]. По данным консорциума Brainstorm (2018 г.), исследовавшего 1 191 588 человек, существует общий генетический риск различной степени между рядом психических расстройств (шизофренией, эпилепсией, депрессией, болезнью Альцгеймера, генерализованным тревожным расстройством, биполярным аффективным расстройством – БАП и рядом других), при этом самая сильная корреляция ($rg = 0,60–0,68$) наблюдается между шизофренией и биполярным расстройством (Brainstorm Consortium) [9]. Однако для обоих расстройств взаимо-

действие между генетическими факторами риска и факторами окружающей среды также недостаточно изучено. Остаются вопросы относительно механизмов, посредством которых факторы риска оказывают свое воздействие [10].

Высокая генетическая связь между шизофренией и биполярным расстройством доказывает, что генетические факторы риска шизофрении и биполярного расстройства не соответствуют их современным клинико-диагностическим границам. Существующие данные указывают на то, что расстройства шизофренического спектра (включая шизофрению, шизоаффективное расстройство) и биполярное расстройство имеют общие клинические особенности, генетические факторы риска, аберрации мозга и когнитивный дефицит (Не Q.).

Одним из наиболее общепринятых различий между людьми с шизофренией и биполярным расстройством является большее нарушение когнитивного аппарата у первых и сохранность у вторых, что и легло в основу разделения двух заболеваний Крепелином [11]. Сетевые анализы выявили в целом сходные группы симптомов и обнаружили, что когнитивные показатели и дефицит социального познания снижен у лиц с шизофренией, и это может иметь отчетливые патофизиологические основы [12]. При этом нейрокогнитивный дефицит хорошо известен как важный фактор, определяющий функциональный исход при психозе, который связан с общими аномалиями мозга по всему спектру шизофрении и расстройств настроения, вероятно, подчеркивая сходные когнитивные профили, клинические характеристики и уменьшение серого вещества при разных диагнозах.

Коэффициент интеллекта (IQ) у пациентов с шизофренией ниже по сравнению со здоровыми контрольными группами, при этом пациенты с биполярным расстройством занимают промежуточное положение между ними. Более низкий преморбидный IQ хорошо документирован при шизофрении рядом исследований, показывающих задержки в развитии [13]. Как было описано ранее, снижение когнитивного потенциала и прогрессирующий характер шизофрении были признаны более 100 лет назад и отражены в диагностическом определении раннего слабоумия Эмиля Крепелина, что фактически и легло в основу дихотомии [14]. В то же время это клиническое наблюдение не было подтверждено посмертными исследованиями невропатологии шизофрении, а многочисленные исследования не выявили гистопатологических признаков нейродегенерации – основного патофизиологического процесса, характеризующего такие расстройства мозга, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и другие формы деменции [15].

Поскольку скорость обработки информации является компонентом многих когнитивных функций, дефицит в этой области может отражать нарушения в других функциях более высокого порядка. Например, пациенты с шизофренией могут подходить к тестам скорости обработки, таким как кодирование символов, менее полно, чем контрольные группы здоровых лиц и лиц с

биполярным расстройством [16]. Учитывая существование серьезных нарушений низкоуровневых процессов и наличие дефицитов во многих областях, можно утверждать, что когнитивные нарушения при шизофрении лучше всего концептуализировать как генерализованный дефицит [17]. Таким образом, до сих пор неясно, существуют ли различные формы когнитивных нарушений у разных пациентов или это общее нарушение, которое дифференциально выражено из-за различий в преморбидной когнитивной способности. В отличие от шизофрении, у людей с биполярным расстройством данные не указывают на когнитивное снижение в начале болезни, и даже напротив, риск развития биполярного расстройства в основном связан с более высоким преморбидным IQ [18]. Дальнейшие исследования показали, что у лиц с чрезвычайно высокими или низкими школьными оценками более вероятно диагностирование биполярного расстройства в более позднем возрасте по сравнению с их сверстниками со средней успеваемостью, причем корреляция между биполярным расстройством и IQ не является линейной. Исследования генетического риска отражают вышеупомянутые результаты, показывая, что риск развития шизофрении связан с более низким IQ, в то время как более высокое функционирование связано с риском развития биполярного расстройства [19]. Однако в исследовании 252 410, а позже и более 500 тыс. жителей Британии, С. Williams и соавт. (2022 г.) предоставили убедительные доказательства того, что у высокоинтеллектуальных людей психических расстройств не больше, чем у среднего населения, и, в свою очередь, высокий интеллект даже выступает в качестве защитного фактора при общей тревожности и посттравматическом стрессовом расстройстве [20, 21]. Аналогично V. Shevchenko и соавт. (2023 г.) в рамках исследования EDEN (n=2002) не обнаружили связи между показателями индекса интеллекта и шкалами психопатологии и не подтвердили гипотезу о том, что показатели высокого интеллекта являются факторами риска психопатологии у детей и подростков [22]. Результаты, полученные К. Ohi и соавт. (2022 г.), показывают, что когнитивные нарушения при шизофрении частично определяются генетической нагрузкой, но при БАП подобных ассоциаций не выявляется [11]. Вполне вероятно, что гены, которые определяют это когнитивное различие, – это просто те гены и их мутации, которые определяют более низкий IQ в общей популяции, а не гены, связанные с болезнью. Тогда, это предположение наводит на мысль, что механизмы когнитивных изменений при шизофрении, по крайней мере, частично независимы от тех, которые предрасполагают к постановке диагноза самой шизофрении. Таким образом, с большой долей вероятности можно утверждать, что большая часть отличий двух заболеваний, которая в итоге приводит к выраженной степени когнитивных нарушений при шизофрении, опосредована генами, контролирующими интеллект, а не генами, ассоциированными с заболеванием «шизофрения».

Исследования пациентов с биполярными расстройствами, проведенные в 93 психиатрических клиниках Германии в 2009 г. (n=1815) и 2018 г. (n=2032), показали, что по сравнению с 2009 г. к 2018 г. наблюдалось снижение доли назначений стабилизаторов настроения (с 58,6% до 49,5%), особенно лития (с 31,4% до 26,2%), и увеличение назначения антипсихотиков (38,4% – в 2009 г. и 53,1% – в 2018 г.) и антидепрессантов (32,6% – в 2009 г. и 45,1% – в 2018 г.) с умеренным увеличением доли комбинированной терапии с 39,3% до 41% [23].

Препараты, которые мы называем «нейролептиками» или антипсихотиками, были введены в психиатрию в 1950-х годах. Первым из них был хлорпромазин. Фактически Жан Деле и Пьер Деникер были первооткрывателями специфического антипсихотического эффекта [24]. С тех пор нейролептики используются как для купирования острых психотических или маниакальных эпизодов, так и в качестве долгосрочного лечения людей с диагнозами «шизофрения» и «биполярное аффективное расстройство» [25–27].

Сама же дофаминовая гипотеза шизофрении и БАР возникла примерно через 20 лет после открытия эффектов хлорпромазина в 1970-х годах [28, 29]. Она постулирует общую гиперактивацию дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической дофаминергической системе. Аналогичным образом считается, что в основе развития маниакальных симптомов также лежит гипердофаминергия. Однако в основе депрессивной фазы заболевания может лежать гиподофаминергическое состояние. Таким образом, было высказано предположение, что противоположные изменения дофаминергической функции лежат в основе противоположных аффективных полюсов биполярного расстройства [28, 29].

Дофаминергический дисбаланс при шизофрении не исчерпывается гиперактивацией мезолимбической нейротрансмиссии. Негативные и когнитивные симптомы шизофрении связывают со сниженной активностью дофаминергической нейротрансмиссии в лобной коре. В отличие от стриарных регионов, где преобладают D2-рецепторы, основным подтипом рецепторов, опосредующим эффекты дофамина в префронтальной коре, является D1. Обнаружено, что тяжесть когнитивных и негативных симптомов у пациентов с шизофренией коррелирует со снижением количества D1-рецепторов в этой зоне [30, 31].

Исследование с использованием позитронно-эмиссионной томографии выявило снижение количества D1-рецепторов в лобной коре (но не в полосатом теле) и у пациентов с биполярным расстройством, что указывает на региональные особенности в распределении D1-рецепторов, очень схожие с таковыми при шизофрении [32]. Кроме того, исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии показали снижение активации вентрального стриатума (центра положительного эмоционального подкрепления) и префронтальной коры в ответ на положительные эмоциональные стимулы у биполярных пациентов

как в фазу депрессии, так и в фазу эутимии [33, 34]. Очень схожие изменения активности нейронных контуров вознаграждения в вентральном стриатуме и лобной коре обнаружены при шизофрении [35–37].

Уровень дофамина играет ключевую роль в регуляции настроения. Известно, что истощение пресинаптического депо дофамина за счет блокады пресинаптических везикул резерпином или за счет блокады фермента синтеза дофамина вызывает депрессию как у здоровых лиц, так и у эутимных пациентов с большим депрессивным расстройством [28].

Несмотря на то что стимуляция D2-рецепторов агонистами оказывает антидепрессивное действие, блокада D2-рецепторов высоко селективными нейролептиками сама по себе не депрессогенна. Это свидетельствует о том, что в регуляции настроения участвуют и другие рецепторы дофамина (прежде всего подтип D1).

Антиманиакальное действие антипсихотиков связано с блокадой D2-рецепторов. Однако существующие данные свидетельствуют о том, что стабилизаторы настроения также снижают дофаминергическую нейротрансмиссию либо за счет снижения пресинаптического синтеза дофамина, в случае применения вальпроата, либо за счет ослабления постсинаптической (внутриклеточной) передачи сигнала от дофаминового рецептора в случае применения лития [38, 39].

Тем не менее основными препаратами для лечения острой мании остаются D2-антагонисты. Все атипичные антипсихотики одобрены для лечения шизофрении. Из современных атипичных антипсихотиков для лечения биполярной мании в России одобрены оланзапин, рисперидон, палиперидон, кветиапин, арипипразол, zipрасидон и карипразин. Для монотерапии биполярной депрессии – только луразидон, карипразин и кветиапин.

Учитывая разнообразие современных атипичных антипсихотиков и их приблизительно одинаковую эффективность, на первый план выходят различия в профиле переносимости, поскольку именно он определяет долгосрочный комплаенс [40, 41].

Так, появление антипсихотиков II поколения (атипичных) снизило распространенность экстрапирамидных симптомов и поздних дискинезий, но привело к увеличению риска кардиометаболических побочных эффектов [42]. Клозапин и оланзапин могут вызывать наибольшее увеличение массы тела и уровня глюкозы в крови, повышая риск развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых катастроф (в следствие гиперлипидемии), из-за наибольшего родства этих антипсихотиков к 5-HT_{2C}-серотониновым и H₁-гистаминовым рецепторам с одновременным характером взаимодействия с ними по типу обратного агонизма. Самое значительное увеличение массы тела наблюдается в течение первых 6 нед лечения [43]. Луразидон, zipрасидон и парциальные D2-агонисты несут наименьший риск развития кардиометаболических побочных эффектов [44, 45]. Zipрасидон, амисульприд и сертиндол вызывают наибольшее удлинение интервала QTc, хотя

в остальном амисульприд очень хорошо переносится, (за исключением выраженной гиперпролактинемии) [44]. Рисперидон и палиперидон (активный метаболит рисперидона) имеют наиболее высокие показатели дозозависимого риска экстрапирамидных симптомов. Амисульприд, сульпирид, рисперидон и палиперидон вызывают наибольшее повышение уровня пролактина. Особенно нежелательна гиперпролактинемия в подростковом возрасте, поскольку ведет к развитию гипогонадизма и отставанию в половом развитии. Напомним, что длительная гиперпролактинемия чревата развитием не только гинекомастии и галактореи, но также является самостоятельным фактором развития резистентной депрессии [46, 47], сексуальных нарушений, снижает выработку половых гормонов, ведет к аменорее у пациентов женского пола, деминерализации костной ткани и увеличивает частоту переломов костей у пожилых. Таким образом, хроническая гиперпролактинемия требует обязательной коррекции полными (каберголин), либо парциальными (арипипразол) D2-агонистами [48, 49].

Эволюция атипичных антипсихотиков, как и эволюция антидепрессантов, шла в последние десятилетия по пути создания более селективных в плане задействуемых мишеней препаратов с целью улучшения их переносимости. Ввиду неселективности фармакодинамического профиля трициклических антидепрессантов и традиционных нейролептиков (антипсихотиков I поколения) это поколение препаратов считалось фармакологически «грязным» (dirty), в том смысле, что нежелательные мишени (off-targets), определяющие возникновение побочных эффектов, как бы «загрязняли» терапевтический эффект. «Грязными» считались в первую очередь такие свойства молекул, как способность блокировать М-холинергические (холинолитические эффекты) и альфа-1 адренергические рецепторы (ортостатическая гипотензия), что осложняло использование хлорпромазина и клозапина. Усовершенствование молекулы клозапина привело к созданию антипсихотиков II поколения – оланзапина и кветиапина («пинов») с уменьшенной (но не отсутствующей) способностью связываться с этими рецепторами. Дальнейшее снижение связывания с H1-гистаминными рецепторами привело к созданию линейки «донов» – рисперидон, палиперидон, ziprasidon. Тем не менее «доны» значительно чаще, чем «пины», вызвали экстрапирамидные нарушения и гиперпролактинемия, что, казалось, невозможно преодолеть за счет дальнейшего повышения селективности, ведь оба побочных эффекта связаны с той же мишенью, которая определяет основное терапевтическое действие. Одним из выходов из сложившейся ситуации стало изменение характера взаимодействия антипсихотиков с D2-рецептором, а именно использование парциального агонизма. С учетом того, что парциальные D2-агонисты были практически полностью лишены способности связываться со всеми вышеперечисленными нежелательными мишенями и имели принципиально иной характер взаимодействия с

D2-рецептором, арипипразол, по мнению некоторых авторов, стал первым представителем антипсихотиков III поколения [50]. Сравнивая профиль рецепторного связывания антипсихотиков II и III поколения, можно сделать вывод, что фармакодинамика первых все же значительно «богаче» за счет взаимодействия с релевантными антидепрессивному и прокогнитивному действию мишенями: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ серотониновые и альфа-2-адренергические рецепторы. Терапевтический же потенциал в отношении симптомов шизофрении самого по себе парциального D2-агонизма дискуссионен. Некоторые авторы спекулируют на тему того, что парциальный D2-агонизм восполняет префронтальную гиподофаминергию, наблюдаемую при шизофрении, выступая в роли стимулятора дофаминергической нейротрансмиссии в областях со сниженным дофаминергическим тонусом и в роли антагониста – в условиях чрезмерного повышения уровня дофамина, забывая о том, что выраженность нейрокогнитивного дефицита при шизофрении коррелирует со снижением количества D1-, но не D2-рецепторов в префронтальной коре [30, 31]. Более того, на животных показано, что дозы арипипразола, эквивалентные антипсихотическим у человека, вызывают снижение количества дофамина в PFC, вероятно, за счет активации пресинаптических D2-ауторецепторов [51].

Главной отличительной чертой антипсихотиков I и II поколения является на порядок более высокое сродство последних к серотониновым рецепторам 5-HT_{2A} подтипа по сравнению с D2-рецепторами. С этим связывают меньший риск развития экстрапирамидных симптомов и большую эффективность атипичных антипсихотиков в отношении негативных симптомов шизофрении по сравнению с антипсихотиками I поколения. Собственно, в этом и заключалась та «атипичность», на основании которой и было выделено II поколение антипсихотиков [50]. В то же время связывание всех трех парциальных D2-агонистов (арипипразол, брекспипразол и карипразин) с 5-HT_{2A} рецепторами значительно ниже, чем с D2-рецепторами. То есть по соотношению аффинностей 5-HT_{2A}/D2 они схожи с типичными нейролептиками. Единственным свойством, которое до сих пор роднит антипсихотики III поколения с некоторыми антипсихотиками II поколения (кветиапин, ziprasidon, луразидон) и отличает от антипсихотиков I поколения, является парциальный агонизм в отношении 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов [50].

Для разграничения нежелательных мишеней и мишеней, определяющих те или иные механизмы терапевтической эффективности, S. Stahl (2009 г.) предложил термин «multifunctional drug» в качестве новой концепции в психофармакологии [52]. Если понятие «неселективности» связывалось с «dirty pharmacology» (от англ. dirty – грязный), то понятие «мультифункциональности» должно характеризовать «rich pharmacology» (от англ. rich – богатый). «Богатство» фармакодинамики антипсихотиков II поколения безусловно имеет клиническую ценность с точки зрения, прежде всего, их

антидепрессивного, антинегативного и прокогнитивного потенциала.

Попытка сохранить терапевтически ценные мишени, избавившись от нежелательных мишеней в процессе дальнейшего совершенствования линейки «донов», привела к созданию луразидона. Риск развития метаболических нарушений, дневной седации и ортостатической гипотензии на фоне луразидона сопоставим с таковым при применении парциальных D2-агонистов и плацебо. Гиперпролактинемия, индуцированная антипсихотиками, встречается в целом у 70% пациентов с шизофренией, в зависимости от применяемых препаратов [53]. Степень повышения уровня пролактина зависит от оккупированности D2-рецепторов в гипофизе, который не находится за гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Низкая способность проникать через ГЭБ определяет более высокую концентрацию некоторых антипсихотиков (амисульприд, сульпирид, рисперидон, палиперидон, галоперидол) в гипофизе, чем в стриатуме [54–56]. Луразидон очевидно значительно лучше других «донов» проникает через ГЭБ, поэтому не несет значимого риска гиперпролактинемии. Наиболее частой нежелательной реакцией остается лишь акатизия. Таким образом, с учетом механизма действия и переносимости, луразидон и парциальные D2-агонисты можно объединить в одну группу как «чистые мультифункциональные» (не взаимодействующие с нежелательными мишенями) антипсихотики. При этом луразидон среди них обладает наиболее «богатым» фармакодинамическим профилем, сохраняя «классическую» атипичность, связанную с большей блокадой 5-HT_{2A} серотониновых рецепторов.

Имея более высокое сродство к 5-HT_{2A}-рецепторам чем к D2, луразидон в то же время лишен значимого аффинитета к 5-HT_{2C}- и H₁-рецепторам, что определяет его метаболически нейтральный профиль переносимости. Динамика массы тела, а также показателей липидного профиля (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, триглицериды) на фоне лечения луразидоном и плацебо значимо не различалась. В то же время у пациентов, набравших массу тела на оланзапине, через полгода после перевода на луразидон масса тела и показатели липидного обмена снизились до схожих с таковыми в группах луразидона и плацебо [57]. Величина снижения массы тела и липидных показателей, наблюдавшаяся после перехода с оланзапина на луразидон в этом исследовании, предполагает, что луразидон следует рассматривать в качестве альтернативного антипсихотика у пациентов с увеличением массы тела или дислипидемией, вызванными другими антипсихотическими препаратами.

Лечение луразидоном в дозах 80 мг/сут и 160 мг/сут, принимаемых в вечернее время, было связано со снижением дневной сонливости (снижение общего балла по шкале Эпворта), в то время как лечение кветиапином было связано со значительным увеличением дневной сонливости по сравнению как с обеими дозами луразидона, так и с плацебо [58].

В специально проведенном исследовании интервала QT с участием пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством не наблюдалось удлинение интервала QTc > 480 мс даже на дозе луразидона 600 мг/сут, при максимальной одобренной 160 мг/сут [59].

Луразидон (Латуда) одобрен для лечения шизофрении у взрослых и подростков с 13 лет и депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа у взрослых и детей с 10 лет. Мультифункциональный рецепторный профиль, определяющий выраженный антидепрессивный и прокогнитивный потенциал луразидона складывается, вероятно, из синергизма блокады 5-HT₇- и стимуляции (парциальный агонист) 5-HT_{1A}-рецепторов, что определяет значимое повышение дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре [60]. Также важным является, что, в отличие от других антипсихотиков II поколения, луразидон не блокирует D₁-рецепторы, оставляя их свободными для реализации антинегативного потенциала, связанного с активацией дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре [61, 62]. Аффинитет луразидона к 5-HT₇-рецепторам выше, чем к D₂-рецепторам, примерно в 3,5 раза. Это, вероятно, определяет эффективность субантипсихотической дозы луразидона 20 мг/сут при биполярной депрессии. Минимальная антипсихотическая (обеспечивающая ≥60% занятость D₂-рецепторов в стриатуме) доза луразидона составляет 40 мг для взрослого человека [63]. Среди всех атипичных антипсихотиков (кроме азенапина) луразидон имеет самый высокий аффинитет к 5-HT₇-рецепторам [61, 62]. Для сравнения, аффинитет луразидона к 5-HT_{1A}-рецепторам в 2 раза выше, чем у антидепрессанта вортиоксетина, а в отношении 5-HT₇-рецепторов превосходит его в 40 раз [64].

Эффективные суточные дозы луразидона при шизофрении составляют 40–160 мг, при биполярной депрессии – 20–120 мг. Луразидон имеет зависимую от пищи биодоступность, по этой причине его следует принимать во время или после еды. В связи с этим в случае недостаточной эффективности препарата следует уточнить действительно ли пациент принимает его с едой. Период полувыведения луразидона составляет 20–40 ч, что определяет возможность принимать препарат один раз в сутки, обычно вечером. Равновесная концентрация препарата в крови устанавливается через 7 дней.

Заключение

Таким образом, шизофрения и биполярное расстройство значительно пересекаются с точки зрения симптомов, семейных паттернов, генов риска, исхода и реакции на лечение [27]. В целом представленные здесь данные подтвердили мнение о том, что шизофрения и

биполярное расстройство находятся в континууме тяжести нарушений, при этом биполярное расстройство ближе к норме, а шизофрения находится на самом тяжелом конце патологии.

Шизофрения и БАР имеют много общих клинических признаков, включая нарушения настроения, мышления, восприятия и социального функционирования, и они часто сопровождаются когнитивными нарушениями. Существует обширное генетическое перекрытие между шизофренией и БАР, в соответствии с их высокой степенью клинического перекрытия. Результаты семейных исследований и исследований близнецов показывают, что генетическая предрасположенность к шизофрении и БАР находится примерно в одинаковых пределах, а молекулярно-генетические исследования выявили редкие и распространенные аллели, влияющие как на шизофрению, так и на БАР. Кроме того, на основании свидетельств значительного, но не полного совпадения генетического риска между этими двумя расстройствами была выдвинута гипотеза, что генетические варианты, повышающие риск развития этих расстройств, влияют на развитие мозга, приводя к появлению схожих симптомов [65]. Тем не менее полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) последовательно обнаруживал значительные отрицательные общегеномные корреляции между шизофренией и БАР [11, 66] и касался локусов генов, общих для шизофрении и интеллекта [18, 20]. Были выявлены биологические процессы, связанные с развитием нервной системы, синаптической целостностью и нейротрансмиссией; аналогичный анализ для БАР и интеллекта не показал такой общности. В целом исследования демонстрируют, что оба заболевания максимально разделяют генетические влияния на интеллект, что позволяет по-новому взглянуть на их генетическую архитектуру [12, 19, 22].

Шизофрения и биполярное расстройство характеризуются сокращением серого и белого вещества. Ограничения в визуализации головного мозга побудили исследователей использовать оптическую когерентную томографию, определив схожесть в истончении слоя сетчатки, которое соответствует классической атрофии серого и белого вещества, наблюдаемой при нейровизуализации у пациентов с обоими диагнозами [67].

Луразидон показал многообещающую эффективность и безопасность при лечении шизофрении и биполярной депрессии. А его «богатый» рецепторный и благоприятный метаболический профиль переносимости делают его препаратом первого выбора в лечении этих расстройств как у взрослых, так и у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Angst J, Ajdacic-Gross V, Rössler W. Bipolar disorders in ICD-11: current status and strengths. *Int J Bipolar Disorders*. 2020; (80): 1–5.
2. Krawczyk P, Świąćicki Ł. ICD-11 vs. ICD-10-a review of updates and novelties introduced in the latest version of the WHO International Classification of Diseases. *Psychiatr Pol*. 2020; 54 (1): 7–20.

3. Асадуллин А.Р., Гасенко К.А. Потенциальная роль антипсихотиков третьего поколения в снижении зависимости у пациентов с биполярным расстройством. Современная терапия психических расстройств. 2023; (1): 15–22.
- Asadullin AR, Gasenko KA. The potential role of third-generation antipsychotics in reducing dependence in patients with bipolar disorder. Modern Therapy of Mental Disorders. 2023; (1): 15–22 (in Russian).
4. Rognli EB et al. Transition from substance-induced psychosis to schizophrenia spectrum disorder or bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2023; 180 (6): 437–44.
5. Kuhns L et al. Associations between cannabis use, cannabis use disorder, and mood disorders: longitudinal, genetic, and neurocognitive evidence. Psychopharmacology. 2022; 239 (5): 1231–49.
6. Крупицкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019; (4–1): 12–20.
- Krupitsky EM, Akhmetova EA, Asadullin AR. Pharmacogenetics of chemical dependencies. Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev. 2019; (4–1): 12–20 (in Russian).
7. Tarzian M et al. Lurasidone for Treating Schizophrenia and Bipolar Depression: A Review of Its Efficacy. Cureus. 2023; 15 (4).
8. Stahl EA et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. Nature genetics. 2019; 51 (5): 793–803.
9. Brainstorm Consortium et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. Science NY. 2018; 360 (6395).
10. Rybakowski JK. Application of Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. Brain Sciences. 2023; 13 (3): 414.
11. Ohi K et al. Cognitive performances across individuals at high genetic risk for schizophrenia, high genetic risk for bipolar disorder, and low genetic risks: a combined polygenic risk score approach. Psychological Medicine. 2022; 1–10.
12. Fett AKJ et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. Neuroscience Biobehavioral Rev. 2011; 35 (3): 573–88.
13. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. Psychological medicine. 2015; 45 (1): 1–9.
14. Гашкаримов В.Р. и др. Структура инсомнии и ее связь с выраженностью психопатологических симптомов у людей с шизофренией (пилотное исследование). Психическое здоровье. 2021; (7): 36–42.
- Gashkarimov VR et al. The structure of insomnia and its relationship with the severity of psychopathological symptoms in people with schizophrenia (pilot study). Mental Health. 2021; (7): 36–42 (in Russian).
15. Stone WS et al. Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. Schizophrenia Res. 2022; 243: 154–62.
16. Knowles EEM et al. The puzzle of processing speed, memory, and executive function impairments in schizophrenia: Fitting the pieces together. Biological psychiatry. 2015; 78 (11): 786–93.
17. Li J et al. New insight in the cross-talk between microglia and schizophrenia: From the perspective of neurodevelopment. Frontiers in Psychiatry. 2023; 14: 26–32.
18. Smeland OB et al. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. Molecular psychiatry. 2020; 25 (4): 844–53.
19. Karpinski RI et al. High intelligence: A risk factor for psychological and physiological overexcitabilities. Intelligence. 2018; 66: 8–23.
20. Williams CM et al. High Intelligence is not a Risk Factor for Mental Health Disorders. medRxiv. 2022.05.26.22275621: 22–27.
21. Williams CM et al. High intelligence is not associated with a greater propensity for mental health disorders. Eur Psychiatry. 2023; 66 (1): 13–8.
22. Shevchenko V et al. Relations between intelligence index score discrepancies and psychopathology symptoms in the EDEN mother-child birth cohort. Intelligence. 2023; 98: 101753.
23. Bohlken J, Bauer M, Kostev K. Drug treatment for patients with bipolar disorders in psychiatric practices in Germany in 2009 and 2018. Psychiatry Research. 2020; 289: 29–65.
24. Braslow JT, Marder SR. History of psychopharmacology. Annual review of clinical psychology. 2019; 15: 25–50.
25. Nasyrova RF et al. The role of D-Serine and D-aspartate in the pathogenesis and therapy of treatment-resistant schizophrenia. Nutrients. 2022; 14 (23): 5142.
26. Ishigooka J et al. Lurasidone in the long-term treatment of bipolar i depression: a 28-week open label extension study. J Affective Disorders. 2021; 281: 160–7.
27. Shnyder NA et al. Genetic predisposition to schizophrenia and depressive disorder comorbidity. Genes. 2022; (13): 3: 457.
28. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. Mol Psychiatry. 2017; 22 (5): 666–79. DOI: 10.1038/mp.2017.16. PMID: 28289283; PMCID: PMC5401767.
29. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. Schizophr Bull. 2009; 35 (3): 549–62. DOI: 10.1093/schbul/sbp006. PMID: 19325164; PMCID: PMC2669582.
30. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. Nature. 1997; 385: 634–6.
31. Kosaka J, Takahashi H, ItoH et al. Decreased binding of [11C]NNC112 and [11C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. Life Sciences. 2010; 86 (21–22): 814–8.
32. Suhara T, Nakayama K, Inoue O et al. D1 dopamine receptor binding in mood disorders measured by positron emission tomography. Psychopharmacology. 1992; 106: 14–8.
33. Redlich R, Dohm K, Grotegerd D et al. Reward processing in unipolar and bipolar depression: a functional MRI study. Neuropsychopharmacology. 2015; 40: 1–28.
34. Yip SW, Worhunsky PD, Rogers RD, Goodwin GM. Hypoactivation of the ventral and dorsal striatum during reward and loss anticipation in antipsychotic and mood stabilizer-naïve bipolar disorder. Neuropsychopharmacology. 2015; 40: 658–66.
35. Hagele C, Schlagenhauf F, Rapp M et al. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. Psychopharmacology. 2015; 232: 331–41.
36. Radua J, Schmidt A, Borgwardt S et al. Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015; 72: 1243–51.
37. Yan C, Yang T, Yu QJ et al. Rostral medial prefrontal dysfunctions and consummatory pleasure in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. Psychiatry Res. 2015; 231: 187–96.
38. Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2018; 20 (2): 97–170.
39. Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD et al. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101: 5099–104.
40. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. Ther Adv Psychopharmacol. 2018; 8 (11): 303–18. DOI: 10.1177/2045125318781475. PMID: 30344997; PMCID: PMC6180374.
41. Faden J. How do we select an antipsychotic for those with schizophrenia? Exp Opin Opin Pharmacother. 2019; 20 (18): 2195–9. DOI: 10.1080/14656566.2019.1674284
42. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J et al. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. Neurol Clin. 2011; 29 (1): 127,48,viii.
43. Bak M, Franssen A, Janssen J et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9 (4): e94112.
44. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019; 394 (10202): 939–51.
45. Zhang Y, Liu Y, Su Y et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017; 17 (1): 373,017-1539-0.
46. Gomes J, Sousa A, Lima G. Hyperprolactinemia: Effect On Mood? Eur Psychiatry. 2015; (30) (Suppl. 1): 714. ISSN 0924-9338. DOI: 10.1016/S0924-9338(15)30564-2
47. Faron-Górecka A, Latocha K, Pabian P et al. The Involvement of Prolactin in Stress-Related Disorders. Int J Environmental Res Public Health. 2023; 20 (4): 3257. DOI: 10.3390/ijerph20043257
48. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. J Clin Psychiatry. 2004; 65 (2): 187–90. DOI: 10.4088/jcp.v65n0207. PMID: 15003071.
49. Meng M, Li W, Zhang S et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. Shanghai Arch Psychiatry. 2015; 27 (1): 4–17. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.215014
50. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? Curr Pharm Des. 2010; 16 (5): 488–501. DOI: 10.2174/138161210790361461. PMID: 19909227; PMCID: PMC2958217.
51. Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M et al. Dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptors mediate the actions of aripiprazole in mesocortical and mesoaccumbens transmission. Neuropharmacology. 2012; 62 (2): 765–74. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.031
52. Stahl SM. Multifunctional drugs: a novel concept for psychopharmacology. CNS Spectr. 2009; 14 (2):71–3. DOI: 10.1017/s1092852900000213. PMID: 19238121.
53. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. Aust N Z J Psychiatry. 2011; 45: 830–7. DOI: 10.3109/00048674.2011.589044

54. Bressan RA, Erlandsson K, Spencer EP et al. Prolactinemia is uncoupled from central D2/D3 dopamine receptor occupancy in amisulpride treated patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 175 (3): 367–73. DOI: 10.1007/s00213-004-1826-6. PMID: 14997280.
55. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review. *Human Psychopharmacology: Clin Exp* 2010; 25 (4): 281–97. DOI: 10.1002/hup.1116
56. Dehelean L, Romosan AM, Papava I et al. Prolactin response to antipsychotics: An inpatient study. *PLoS One*. 2020; 15 (2): e0228648. DOI: 10.1371/journal.pone.0228648. PMID: 32017792; PMCID: PMC6999917.
57. Stahl SM, Cucchiari J, Simonelli D et al. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74 (5): 507–15. DOI: 10.4088/JCP.12mo08084. PMID: 23541189.
58. Loebel A, Cucchiari J, Sarma K et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res*. 2013; 145 (1–3): 101–9. DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.009. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23415311.
59. Latuda Assessment report (EMA/113836/2014). Rev05.13. Page: 124–136/147. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/latuda-epar-public-assessment-report_en.pdf
60. Huang M, Horiguchi M, Felix AR, Meltzer HY. 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors contribute to lurasidone-induced dopamine efflux. *Neuroreport*. 2012; 23 (7): 436–40. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328352de40. PMID: 22415605.
61. Ishibashi T et al. Pharmacological Profile of Lurasidone, a Novel Antipsychotic Agent with Potent 5-Hydroxytryptamine 7 (5-HT₇) and 5-HT_{1A} Receptor Activity. *J Pharmacol Experimental Therapeutics*. 2010; 334 (1): 171–81.
62. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EH. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol*. 2009; 23 (1): 65–73. DOI: 10.1177/0269881107082944. PMID: 18308814.
63. Wong DF, Kuwabara H, Brašić JR, Stock T et al. Determination of dopamine D2 receptor occupancy by lurasidone using positron emission tomography in healthy male subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 229 (2): 245–52. DOI: 10.1007/s00213-013-3103-z. PMID: 23649882.
64. Шагиахметов Ф., Анохин П., Шамакина И. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. Социальная и клиническая психиатрия. 2016; (4). Shagiakhmetov F, Anokhin P, Shamakina I. Vortioxetine: mechanisms of multimodality and clinical efficacy. *Social and Clinical Psychiatry*. 2016; (4) (in Russian).
65. Clifton NE et al. Dynamic expression of genes associated with schizophrenia and bipolar disorder across development. *Translational psychiatry*. 2019; 9 (1): 74.
66. Robinson N, Bergen SE. Environmental risk factors for schizophrenia and bipolar disorder and their relationship to genetic risk: current knowledge and future directions. *Frontiers Genetics*. 2021; 12: 68–76.
67. Lizano P et al. A meta-analysis of retinal cytoarchitectural abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin*. 2020; 46 (1): 43–53.
68. Citrome L, Cucchiari J, Sarma K et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27 (3): 165–76. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835281ef. PMID: 22395527.
69. George SR, Watanabe M, Di Paolo T et al. The functional state of the dopamine receptor in the anterior pituitary is in the high-affinity form. *Endocrinology*. 1985; 117: 690–7.
70. Howes OD, Kambaitz J, Kim E et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69 (8): 776–86. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.169. PMID: 22474070; PMCID: PMC3730746.
71. Meyer JM, Mao Y, Pikalov A et al. Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015; 30 (6): 342–50. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000091. PMID: 26196189; PMCID: PMC4593468.
72. Okubo R et al. Current limitations and candidate potential of 5-HT₇ receptor antagonism in psychiatric pharmacotherapy. *Frontiers Psychiatry*. 2021; (12): 623684.
73. Pearlson GD, Wong DF, Tune LE et al. In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 471–7.
74. Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high) receptors. *CNS Neurosci Ther*. 2011; 17 (2): 118–32.
75. Seeman P, Schwarz J, Chen JF et al. Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*. 2006; 60: 319–46.
76. Wong DF, Pearlson GD, Tune LE et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997; 17: 331–42.
77. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW et al. PET study of the effects of valproate on dopamine D(2) receptors in neuroleptic- and mood-stabilizer-naïve patients with nonpsychotic mania. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1718–23.
78. Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS et al. PET study of [(18)F]6-fluoro-L-dopa uptake in neuroleptic- and mood-stabilizer-naïve first-episode nonpsychotic mania: effects of treatment with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 768–74.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Асадуллин Азат Раилевич – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». E-mail: droar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7148-4485

Ефремов Илья Сергеевич – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», зам. директора центра молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий». E-mail: efremovilya102@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9994-8656; Scopus Author ID: 57321168900

Шагиахметов Фарид Шамилевич – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». E-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3130-3149

Борукаев Рустам Русланович – канд. мед. наук, ООО «Анджелини Фарма Рус». E-mail: rustam.borukaev@angelinipharma.com; ORCID: 0000-0001-6080-7293

Колыванова Ирина Валерьевна – ООО «Анджелини Фарма Рус». E-mail: irina.kolyvanova@angelinipharma.com; ORCID: 0000-0003-0785-7288

Поступила в редакцию: 02.10.2023

Поступила после рецензирования: 04.10.2023

Принята к публикации: 05.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Azat R. Asadullin – Dr. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: droar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7148-4485

Ilya S. Efremov – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Ufa University of Science and Technology. E-mail: efremovilya102@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9994-8656; Scopus Author ID: 57321168900

Farid Sh. Shagiakhmetov – Cand. Sci. (Med.), Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology. E-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3130-3149

Rustam R. Borukaev – Cand. Sci. (Med.), Angelini Pharma Rus. E-mail: rustam.borukaev@angelinipharma.com; ORCID: 0000-0001-6080-7293

Irina V. Kolyvanova – Angelini Pharma Rus. E-mail: irina.kolyvanova@angelinipharma.com; ORCID: 0000-0003-0785-7288

Received: 02.10.2023

Revised: 04.10.2023

Accepted: 05.10.2023



Посттравматическое стрессовое расстройство как наиболее типичный ответ на психотравмирующее событие: клиническое наблюдение и обзор литературы

Д.С. Петелин¹✉, П.С. Исаева², А.Г. Смолеевский¹, А.О. Толоконин³, Б.А. Волель^{1,4}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ Клиника «Нео Вита», Москва, Россия;

⁴ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

✉ petelin_d_s@staff.sechenov.ru

Аннотация

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с посттравматическим стрессовым расстройством, манифестировавшим после психотравмирующей ситуации в семье. Дан краткий обзор концептуальной эволюции посттравматического стрессового расстройства, описана клиническая картина и современные подходы к диагностике обсуждаемого расстройства. Представлены доказательные подходы к психотерапии и психофармакотерапии посттравматического стрессового расстройства.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, терапия ПТСР, психотерапия, эпидемиология, психическая травма, когнитивно-поведенческая терапия.

Для цитирования: Петелин Д.С., Исаева П.С., Смолеевский А.Г., Толоконин А.О., Волель Б.А. Посттравматическое стрессовое расстройство как наиболее типичный ответ на психотравмирующее событие: клиническое наблюдение и обзор литературы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 29–35. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00268

Post-traumatic stress disorder as the most typical response to a traumatic event: clinical observation and literature review

Dmitry S. Petelin¹✉, Polina S. Isaeva², Alexander G. Smoleevsky¹, Artem O. Tolokonin³, Beatrice A. Volel^{1,4}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³ Clinic for psychosomatic diseases Neo Vita, Moscow, Russia;

⁴ Mental Health Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

✉ petelin_d_s@staff.sechenov.ru

Abstract

The article presents a clinical observation of a patient with post-traumatic stress disorder, which manifested itself after a traumatic situation in the family. A brief overview of the conceptual evolution of post-traumatic stress disorder is given, the clinical picture and modern approaches to diagnosing the disorder under discussion are described. Evidence-based approaches to psychotherapy and psychopharmacotherapy for post-traumatic stress disorder are presented.

Key words: post-traumatic stress disorder, PTSD treatment, psychotherapy, epidemiology, mental trauma, cognitive behavioral therapy.

For citation: Petelin D.S., Isaeva P.S., Smoleevsky A.G. et al. Post-traumatic stress disorder as the most typical response to a traumatic event: clinical observation and literature review. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 29–35 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00268

Клиническое наблюдение

Пациентка К.А.Н., 21 года, осмотрена в психотерапевтическом отделении УКБ №3 Сеченовского Университета в сопровождении родителей. Со слов родственников известно, что около года назад пациентка развелась со своим мужем, в браке с которым прожила около полугода. После этого бросила учебу, стала крайне редко выходить из дома, замкнулась, сделалась малообщительной, раздражительной, большую часть времени проводила в социальных сетях в Интернете.

Анамнез. Наследственность отягощена психопатологически, у родной сестры диагностировано генерализованное тревожное расстройство, получает терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) с эффектом, у тети по отцу диагностировано обсессивно-компульсивное расстройство. Пациентка родилась от нормально протекавшей беременности, росла и развивалась соответственно возрасту. По характеру формировалась тихой, бесконфликтной, боязливой, с трудом заводила друзей. В школе училась на

отлично, демонстрировала склонность к перфекционизму, испытывала выраженную тревогу перед контрольными и экзаменами. После окончания школы поступила на бюджет в престижный вуз, по специальности – юрист. В вузе также училась на отлично. Менструации с 13 лет, регулярные, изменениями настроения не сопровождались. Болела редко, однако при появлении любых признаков недомогания обращалась к врачам, неукоснительно следовала всем рекомендациям.

С будущим мужем познакомилась во время обучения, тот был на два курса старше. Испытывала выраженную влюбленность, на высоте которой некритически относилась к таким чертам избранника как склонность к употреблению алкоголя, вспыльчивость. Через полгода общения вступила с избранником в брак. Семейная жизнь с первых недель не сложилась, при совместном проживании обострились свойственные мужу негативные черты, постоянно получала претензии по поводу ведения быта, планирования финансов и т.д., частыми были ссоры, во время которых супруг громко кричал, оскорблял пациентку. Тяготилась происходящим, была плаксива, однако стойко сниженного настроения не отмечалось. Жаловалась родственникам на сложившуюся ситуацию, однако не получала с их стороны поддержки, вместо этого они систематически рекомендовали пациентке найти общий язык с мужем, скорректировать свое поведение. Поводом для развода стали побои, нанесенные мужем в состоянии алкогольного опьянения (несколько ударов по лицу и туловищу, потери сознания, тошноты и рвоты не было). Испытала по поводу произошедшего шок, часть событий вечера амнезировала. За медицинской помощью не обращалась, тем же вечером уехала к родителям, на следующий день подала на развод,

В дальнейшем состояние ухудшилось, перестала выходить на учебу, замкнулась в себе, большую часть времени проводила в домашних условиях, по требованию родственников выходила в магазин за продуктами и товарами первой необходимости.

Психический статус: выглядит на свой возраст, одета опрятно, неброско, зрительный контакт не поддерживает. Мышление и речь в нормальном темпе, формальные расстройства мышления не обнаруживаются. Сначала неохотно идет на контакт, сообщает, что пришла на прием исключительно по настоянию родственников, однако в ходе беседы становится более открытой, доверяет врачу.

Сообщает, что в течение последнего года беспокоят повторяющиеся тягостные воспоминания о несложившейся семейной жизни, конфликтах с бывшим мужем, эпизоде побоев. Описанные воспоминания имеют яркий образный характер, описывает их как видимые внутренним взором картины, которые актуализируются в ответ на любые события или образы, вызывающие ассоциации с браком. Именно в связи с этим не вернулась к обучению в вузе (нахождение около учебных корпусов, в которых разворачивался роман, высту-

пают в качестве выраженных триггеров, приводящих к тягостным воспоминаниям). При появлении воспоминаний о психотравмирующих событиях отмечает не только эмоциональный дискомфорт, но и чувство удушья, тахикардию, субъективное ощущение перебоев в работе сердца, потливость, головокружение. Также жалуется на нарушения сна по типу частых ночных пробуждений, ассоциированных с ночными кошмарами, содержание которых также преимущественно касается перенесенного психотравмирующего события. Стойко сниженного настроения не отмечается, однако жалуется на трудности концентрации внимания, неспособность сосредоточиться на чем-либо, а также на раздражительность. При попытках родственников активизировать пациентку, заставить выйти на учебу может накричать на них, ударить кулаком по стене, затем расплакаться. Аппетит нерезко снижен, за последний год похудела на два килограмма. Психотическая симптоматика не выявляется, суицидальные мысли и намерения отрицает. При этом на будущее смотрит пессимистически, сомневается в своей способности выйти на учебу или повторно вступить в брак. Винит себя за то, что некритически относилась к бывшему мужу, согласилась на брак с ним.

Соматически и неврологически – без отклонений от нормы.

Диагноз: посттравматическое стрессовое расстройство.

В связи с большой выраженностью симптомов и существенным снижением уровня функционирования было рекомендовано стационарное лечение в психотерапевтическом отделении, на что пациентка дала согласие. В стационаре получала как психофармакологическую, так и психотерапевтическую помощь – эсциталопрам в дозе 10 мг утром, оланзапин 5 мг на ночь, а также интенсивную когнитивно-поведенческую терапию (2 сессии в неделю). За 3 нед лечения было достигнуто стойкое улучшение состояния – редуцировались тягостные воспоминания о перенесенном психотравмирующем событии, уменьшалось избегание триггеров, во время одного из домашних отпусков по собственной инициативе доехала до учебного корпуса, некоторое время побывала в сквере, где часто встречалась ранее с бывшим мужем. После выписки было рекомендовано продолжить терапию эсциталопрамом в дозе 10 мг и оланзапином в дозе 2,5 мг, а также поддерживающая психотерапия раз в две недели. Катамнестически через 1 год – отмечена полная редукция симптомов, восстановилась в вузе.

Эволюция концепции посттравматического стрессового расстройства и эпидемиология

Диагностическая категория посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) является относительно новой для психиатрии и в то же время отражает концептуальную эволюцию учения о психических расстройствах, являющихся реакцией на стресс. Данные термин впервые был введен в научный обиход

Р. Bourne на основании изучения большого числа американских военнослужащих, вернувшихся из Вьетнама [1]. Введение концепции ПТСР позволило объединить широкий спектр различных психопатологических состояний, преимущественно ассоциированных с участием в боевых действиях и перенесенной выраженной психической травмой, таких как «синдром солдатского сердца», «синдром напряжения» и т. д. [2]. Первоначально считалось, что к развитию ПТСР могут приводить только исключительные по своей тяжести события, далеко выходящие по степени выраженности за пределы переживаний обычного человека. Например, тяжелое ранение, изнасилование, длительное пребывание в зоне боевых действий. Таким образом, ПТСР можно было рассматривать как расстройство более специфичное для военной психиатрии, психиатрии чрезвычайных ситуаций и нечасто встречающееся среди других популяций пациентов [3]. Однако недавние масштабные исследования продемонстрировали, что распространенность ПТСР в общей популяции значительно выше, чем считалось ранее. Так, на большой выборке женщин из США было показано, что до 70% женщин хотя бы раз в жизни переносили тяжелое стрессовое событие [4]. В свою очередь, усредненная 12-месячная распространенность ПТСР составляет около 1,1% популяции, а в течение жизни ПТСР отмечается почти у 3% населения земного шара, что делает данное заболевание существенной и социально значимой медицинской проблемой [5].

В дальнейшем более детальное изучение ПТСР показало, что данное расстройство может также формироваться не вследствие единичного и выраженного травматического события, а в связи с не столь выраженными, однако повторяющимися событиями, такими, например, как насилие в семье. Подобный тип ПТСР принято называть комплексным или осложненным. Считается, что комплексное ПТСР недостаточно хорошо диагностируется и его распространенность в популяции может достигать 8% [6]. Длительное время данный подтип ПТСР не включался в классификации психических расстройств (DSM-IV, DSM-V, МКБ-10), однако он введен в качестве отдельной категории МКБ-11.

Представленный выше клинический пример хорошо согласуется с литературными данными и свидетельствует в пользу того, что развернутая картина ПТСР может отмечаться вне связи с экстремальными и катастрофическими событиями. Дебют симптоматики был отмечен у пациентки после разового избиения, которое не было ассоциировано с выраженным вредом для здоровья.

Патогенетические аспекты ПТСР

ПТСР относится к небольшому числу психиатрических заболеваний, этиология которых (перенесенная психотравма) представляется очевидной. Тем не менее понимание того, по каким механизмам происходит закрепление травматического события и формирование симптомов еще далеко до полного. В настоящее время изучение патогенеза ПТСР ведется по трем направле-

ниям – изучение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, генетики и когнитивно-нейробиологических особенностей.

Изучение стрессорных систем головного мозга исторически является первым направлением исследования патогенеза ПТСР. Еще в ранних исследованиях было показано, что для пациентов с ПТСР свойственно ускорение сердечного ритма, повышенный стартл-рефлекс, а также повышение электрической проводимости кожного покрова, что свидетельствует в пользу гиперактивности симпатической нервной системы и надпочечников [7]. В дальнейшем гипотеза о вовлеченности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в патогенез ПТСР была протестирована в молекулярных исследованиях и была трансформирована – при ПТСР более правильно говорить не об гиперреактивности глюкокортикоидов, а об их дисрегуляции – было выявлено повышение продукции кортиколиберина, снижение выработки кортизола надпочечниками и повышение тормозной роли кортизола на гипоталамус и гипофиз [8]. Данная гипотеза привела к появлению экспериментального подхода к предотвращению ПТСР, который состоит во введении пациентам небольшой дозы глюкокортикоидов сразу после психотравмирующего события, однако данный подход еще далек от внедрения в реальную клиническую практику [9].

Вместе с тем представленная концепция не может объяснить, почему у одних пациентов возникает ПТСР, а у других – нет. По-видимому, различная предрасположенность к формированию ПТСР может быть связана также и с генетическими факторами, что нашло подтверждение в современных исследованиях, включая полногеномные. В частности было показано, что наследуемость ПТСР составляет около 30–40%, что меньше, чем у таких тяжелых психических расстройств, как шизофрения или биполярное расстройство, однако сопоставимо с монополярной депрессией и тревожными расстройствами [10]. При этом целый ряд вариантов генов, например гена FKBP5 (кодирующего белки, вовлеченные в передачу сигнала глюкокортикостероидами), ассоциирован не только с формированием ПТСР, но и с развитием тревожных расстройств и монополярной депрессии [11]. Данный тезис хорошо согласуется с представленным наблюдением, в котором отмечается отягощенная наследственность по тревожным расстройствам и обсессивно-компульсивному расстройству, что, видимо, указывает на накопление генетических факторов риска развития пограничных психических расстройств.

Наконец, нейробиология ПТСР представляется достаточно хорошо изученной. В целом ряде исследований была показана вовлеченность таких структур головного мозга, как миндалевидное тело, медиальная префронтальная кора, поясная кора и островок [12]. Анализ функционирования данных структур при ПТСР позволил доказать, что данное расстройство ассоциировано с патологической фиксацией стрессорного ответа и дефицитом естественного угасания условно-рефлекторного ответа на пугающие стимулы [13].

Таблица 1. Диагностические критерии ПТСР в DSM-5
Table 1. Diagnostic criteria of PTSD according to DSM-5

Критерий	Описание	Конкретные примеры
Критерий А	Воздействие стрессового фактора	• Прямое воздействие
		• Быть свидетелем травмы
		• Изучение травмы
		• Повторное или чрезмерное косвенное воздействие вызывающих отвращение деталей
Критерий В	Симптомы вторжения	• Повторяющиеся воспоминания
		• Травмирующие кошмары
		• Диссоциативные реакции (флэшбэки)
		• Психологический стресс при травматических напоминаниях
		• Выраженная физиологическая реактивность на напоминания
Критерий С	Постоянное избегание	• Мысли или чувства, связанные с травмой
		• Внешние напоминания, связанные с травмой, такие как люди, места или виды деятельности
Критерий D	Негативные изменения в когнитивных способностях и настроении	• Диссоциативная амнезия
		• Устойчивые негативные убеждения и ожидания
		• Постоянное искаженное обвинение себя или других в причинении травмы
		• Негативные эмоции, связанные с травмой: страх, ужас, вина, стыд и гнев
		• Снижение интереса к деятельности
		• Отстраненность или отчужденность от других
		• Неспособность испытывать положительные эмоции
Критерий Е	Изменения в возбуждении и реактивности	• Раздражительное и агрессивное поведение
		• Саморазрушительное и безрассудное поведение
		• Повышенная бдительность
		• Преувеличенный испуг
		• Проблемы с концентрацией внимания
		• Нарушение сна
Критерий F	Продолжительность	Должен соответствовать критериям В, С, D и F в течение >1 мес
Критерий G	Функциональное значение	Нарушения в социальной, профессиональной или других областях
Критерий H	Исключение	Не связано с приемом лекарств, психоактивных веществ или другими заболеваниями

Клиническая картина и диагностика

Клинически можно выделить три основных домена симптомов, наличие которых обязательно для диагноза ПТСР [3]: 1) повторное переживание в настоящем времени пугающих стимулов, ассоциированных с травмой; 2) избегание мыслей, действий или ситуаций, которые могут напомнить о перенесенном психотравмирующем событии; и 3) постоянное чувство угрозы или гипербдительность.

Диагностические критерии ПТСР по DSM-V представлены в табл. 1.

Подтипы ПТСР:

- диссоциативный подтип: используется, когда деперсонализация и дереализация происходят в сочетании с другими симптомами, описанными выше;
- отсроченный подтип: используется для описания появления симптомов после периода после травмы, в течение которого симптомы отсутствовали или присутствовали на подпороговом уровне.

Повторное переживание травматических событий может принимать различные формы, в числе которых наиболее отмечаются яркие воспоминания о травматическом событии во время бодрствования, достигающие в некоторых случаях выраженности образных картин,

видимых внутренним взором, а также ночные кошмары, отражающие содержание перенесенной травмы. В представленном клиническом случае отмечаются как тягостные воспоминания во время бодрствования, так и ночные кошмары.

Симптомы избегания могут как ограничиваться отказом от определенных мыслей, так и в существенной степени сказываться на функционировании пациента, например, вызывая отказ от посещения работы, учебы или полного отказа от выхода на улицу. При большой выраженности симптомов избегания следует проводить точный дифференциальный диагноз с такими фобическими расстройствами как агорафобия и социофобия – установлению точного диагноза способствует детальный расспрос пациента о причинах, по которым он сократил свое пребывание в тех или иных местах. В представленном наблюдении симптомы избегания крайне выражены и приводят к существенному снижению уровня функционирования пациентки в форме отказа от продолжения обучения.

Наконец, последняя группа обязательных симптомов представляется наиболее гетерогенной по своей структуре и может включать такие проявления, как раздражительность, трудности концентрации внимания, на-

Таблица 2. Дифференцированные подходы к терапии резидуальных симптомов ПТСР [23]
Table 2. Differentiated approaches to therapy of the PTSD residual symptoms [23]

Остаточные симптомы	Медикаменты 1-го выбора	Медикаменты 2-го выбора
Психопатологические репереживания, сверхбдительность	Рisperидон, вальпроевая кислота, топирамат, ламотриджин, фенитоин	Кветиапин, оланзапин, габапентин, карбамазепин
Симптомы депрессии	Препараты лития, мirtазапин, кломипрамин, клонидин	Оланзапин
Бессонница	Тразодон, габапентин, кветиапин, празозин	Ципрогептадин, бензодиазепины
Кошмары	Вальпроевая кислота, габапентин, празозин, оланзапин, топирамат	
Раздражительность, агрессивность	Вальпроевая кислота, рisperидон, топирамат, фенитоин, оланзапин	Габапентин, карбамазепин

рушения ночного сна, возбудимость и многие другие. В представленном клиническом наблюдении симптомы гиперактивности представлены раздражительностью и нарушениями ночного сна.

Диагноз ПТСР устанавливается клиническим способом и требует доказательства того, что симптомы носят первичный характер и не связаны с каким-либо еще расстройством, например генерализованным тревожным расстройством или депрессией. В обсуждаемом клиническом наблюдении диагноз ПТСР представляется очевидным, в то время как имеющихся симптомов заведомо недостаточно для установления таких диагнозов как депрессивный эпизод или тревожное расстройство.

С учетом большой распространенности ПТСР в популяции существует также большая потребность в инструментах скрининга данного расстройства, которые могли бы применяться в общей медицинской практике и способствовали маршрутизации таких пациентов. Для использования на русском языке в настоящее время валидирован опросник на скрининг ПТСР (Trauma Screening Questionnaire), к достоинствам которого можно отнести краткость заполнения и обработки, а также достаточно высокую чувствительность [14]. Опросник состоит из 10 вопросов, предполагающих бинарный ответ «да/нет». При наличии шести и более ответов «да» следует направить пациента к психиатру для уточнения диагноза и подбора лечения. Кроме того, на русский язык переведена и адаптирована для применения Шкала для клинической диагностики ПТСР, которой врач может пользоваться для подтверждения и доказательства клинического диагноза ПТСР [15].

Подходы к терапии

В настоящее время двумя основными подходами к терапии ПТСР являются психотерапевтический и психофармакологический. При этом 1-й линией терапии ПТСР считается именно психотерапия, в первую очередь когнитивно-поведенческая (КПТ) [16]. При этом КПТ может быть направлена как непосредственно на восприятие травмы, так и на сопутствующие проблемы, такие как чувство вины, трудности в регуляции эмоций и формирование планов на будущее [3]. Считается, что

КПТ оказывает наиболее прицельное воздействие на патогенез ПТСР, системная работа с психотерапевтом приводит к нормализации таких нейрональных контуров, как фронтальная кора, поясная кора и лимбическая система, что клинически соотносится с подавлением закрепленного патологического рефлексорного страха и повышению саморегуляции организма [17]. Кроме того, накапливаются данные в пользу эффективности некоторых дополнительных типов психотерапевтического вмешательства, таких как десенсиитизация движений глаз, однако их доказательная база существенно ниже [18].

Несмотря на достоинства психотерапевтических подходов, во многих случаях, особенно тяжелых и сопряженных с выраженным нарушением функционирования, существует необходимость в лекарственной терапии [16]. Первой линией психофармакотерапии ПТСР являются препараты из класса СИОЗС, терапевтическое действие которых при ПТСР не связано с собственно антидепрессивным эффектом, а скорее отражает влияние данного класса препаратов на общие механизмы формирования депрессий, тревожных расстройств и ПТСР. Речь идет о чувствительности к негативному аффекту – тенденции трактовать нейтральные события как отрицательно заряженные, ассоциированные со страхом или безнадежностью [19]. Свою эффективность при ПТСР показали все препараты данного класса, а также ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин, который благодаря противоболевому действию может быть более предпочтительным у пациентов с коморбидной хронической болью [20]. К преимуществам антидепрессантов относится низкий риск злоупотребления этими препаратами и формирования зависимости, что имеет большое значение при посттравматических расстройствах [21]. Кроме того, антидепрессанты группы СИОЗС не могут быть использованы для суицида путем приема больших доз. Они назначаются на срок не менее 12 нед и часто используются в течение 12–24 мес. Отмена препарата должна быть постепенной (в течение 3 мес), чтобы избежать возврата симптомов [22].

Однако далеко не у всех пациентов с ПТСР СИОЗС способны скорректировать все имеющиеся симптомы. Так, наиболее резистентными оказываются такие симп-

томы, как сверхбдительность, нарушения ночного сна, кошмарные сновидения и раздражительность. Для их купирования тестировалось большое количество лекарственных препаратов как в монотерапии, так и в качестве добавления к базисной терапии СИОЗС. В табл. 2 представлены препараты, демонстрирующие эффективность в отношении отдельных резистентных проявлений ПТСР и коморбидных состояний.

Бензодиазепиновые транквилизаторы, широко применяемые в комплексной терапии тревожных расстройств и тревожных депрессий, не показаны для применения при ПТСР, их применение следует ограничивать первыми днями терапии СИОЗС. Такой подход связан с тем, что в целом ряде исследований было показано, что препараты данного класса оказываются малоэффективны при ПТСР, гораздо чаще вызывают у пациентов зависимость, а их курсовой прием в целом сопряжен с худшим прогнозом [24]. В связи с этим, при решении таких проблем, как тревожность, нарушения сна и раздражительность, более приоритетны описанные выше препараты.

В представленном клиническом случае использовалась комбинированная схема терапии ПТСР – психотерапия, базисный СИОЗС эсциталопрам, в качестве дополнительного препарата использовался оланзапин. Использование данного препарата было обосновано его эффективностью в отношении сверхбдительности, ноч-

ных кошмаров и раздражительности. Кроме того, использование оланзапина позволило скорректировать такие возникающие в первые дни терапии побочные эффекты СИОЗС, как тревожность и гастроинтестинальный дискомфорт. В случае тревожности оланзапин выступил в качестве разумной и доказательной альтернативы применению бензодиазепинов.

Заключение

ПТСР широко распространено в популяции и может быть вызвано не только экстремальными стрессорами, но и распространенными психотравмирующими ситуациями. В связи с этим проблема диагностики и терапии ПТСР является исключительно важной. Представленный в статье клинический пример иллюстрирует негативное влияние ПТСР на функционирование и качество жизни и важность диагностики данного расстройства (которое возможно как чисто клиническим методом, так и с применением шкал). Интенсивное лечение ПТСР с использованием психотерапии и комбинаций препаратов с доказанной эффективностью позволяет достичь клинического и функционального выздоровления даже при большой выраженности и длительном существовании симптоматики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Шамрей В.К., Лыткин В.М., Баразенко К.В., Зун С.А. О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2023; (1): 68–77. DOI: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77 Shamrey VK, Lytkin VM, Barazenko KV, Zun SA. PTSD development and dynamics. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2023; (1): 68–77. DOI: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77 (in Russian).
- Сукиасян С.Г., Солдаткин В.А., Снедков Е.В. и др. Боевое посттравматическое стрессовое расстройство: от «синдрома раздраженного сердца» до «психогенно-органического расстройства». Современные подходы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (8): 175–82. URL: DOI: 10.17116/jnevro2019119061144 Sukiasian SG, Soldatkin VA, Snedkov EV et al. Combat-related post-traumatic stress disorder: the historical evolution of concept from «irritable heart syndrome» to «psycho-organic disorder». Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020; 120 (8): 175–82. URL: DOI: 10.17116/jnevro2019119061144 (in Russian).
- Yehuda R, Hoge C, McFarlane A et al. Post-traumatic stress disorder. Nat Rev Dis Primers. 2015; (1): 15057. DOI: 10.1038/nrdp.2015.57
- Mills KL et al. Assessing the prevalence of trauma exposure in epidemiological surveys. Austral. N Z J Psychiatry. 2011; (45): 407–15.
- Karam EG et al. Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH) surveys. Depress 2014; Anxiety 31: 130–142.
- Maercker A, Cloitre M, Bachem R et al. Complex post-traumatic stress disorder. Lancet. 2022; 400 (10345): 60–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00821-2
- Pole N. The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. Psychol Bull 2007; (133): 725–46.
- Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019; 89: 361–79. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.010
- Florido A, Velasco ER, Monari S et al. Glucocorticoid-based pharmacotherapies preventing PTSD. Neuropsychopharmacology. 2023; 224: 109344. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109344
- Banerjee SB, Morrison FG, Ressler KJ. Genetic approaches for the study of PTSD: Advances and challenges. Neurosci Lett. 2017; 649: 139–46. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.02.058
- Jovanovic T, Ressler KJ. How the Neurocircuitry and Genetics of Fear Inhibition May Inform Our Understanding of PTSD. Am J Psychiatry. 2010; 167 (6): 648–62.
- Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. Neuropsychopharmacology 2010; (35): 169–91.
- Pitman RK et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. Nat Rev Neurosci. 2012; (13): 769–87.
- Brewin CR, Rose S, Andrews B et al. Brief screening instrument for post-traumatic stress disorder. Br J Psychiatry. 2002; (181): 158–62.
- Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001.
- Tarabrina N.V. Practicum on psychology of post-traumatic stress. St. Petersburg: Peter, 2001 (in Russian).
- Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD. World J Biol Psychiatry. 2023; 24 (2): 118–34. DOI: 10.1080/15622975.2022.2086296
- Watkins LE, Sprang KR, Rothbaum BO. Treating PTSD: A Review of Evidence-Based Psychotherapy Interventions. Front Behav Neurosci. 2018; (12): 258. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00258
- Cuijpers P, Veen SCV, Sijbrandij M et al. Eye movement desensitization and reprocessing for mental health problems: a systematic review and meta-analysis. Cogn Behav Ther. 2020; 49 (3): 165–80. DOI: 10.1080/16506073.2019.1703801
- Gerra ML, Marchesi C, Amat JA et al. Does negative affectivity predict differential response to an SSRI versus a non-SSRI antidepressant? J Clin Psychiatry. 2014; 75 (9): e939-e944. DOI: 10.4088/JCP.14m09025

20. Davidson J, Baldwin D, Stein DJ et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2006; 63 (10): 1158–65. DOI: 10.1001/archpsyc.63.10.1158
21. Пушкарев А.Л., Доморацкий В.А., Гордеева Е.Г. Посттравматическое стрессовое расстройство: диагностика, психофармакотерапия, психотерапия. Под ред. Б.А. Казаковцева. Москва: Изд-во Института психотерапии, 2000. ISBN 5-89939-011-5
Pushkarev AL, Domoratsky VA, Gordeeva EG. Post-traumatic stress disorder: diagnosis, psychopharmacotherapy, psychotherapy; Ed. by B.A. Kazakovtsev. Moscow: Publishing House of the Institute of Psychotherapy, 2000. ISBN 5-89939-011-5 (in Russian).
22. Guay S, Billette V, Marchand A. Exploring the links between posttraumatic stress disorder and social support: Processes and potential research avenues. J Traumatic Stress 2006; 19 (3): 327–38. DOI: 10.1002/jts.20124
23. Guay S, Marchand A. Les troubles liés aux événements traumatiques : dépistage, évaluation et traitements. Montréal: Presses de l'Université de Montréal, 2006. ISBN: 9782760620186, 2760620182, 9782760624566 (pdf), 9782760630093 (epub).
24. Guina J, Rossetter SR, Nahhas RW et al. Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Psychiatr Pract. 2015; 21 (4): 281–303. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000091

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петелин Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. психиатрии и психосоматики ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: petelin_d_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2228-6316

Исаева Полина Сергеевна – студентка, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0009-0004-4220-0315

Смолевский Александр Георгиевич – студент, ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8771-8589

Толоконин Артем Олегович – канд. мед. наук, руководитель Клиники психосоматической медицины «Нео Вита». ORCID: 0000-0002-0306-4494

Волеель Беатриса Альбертовна – д-р мед. наук, директор ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». ORCID: 0000-0003-1667-5355

Поступила в редакцию: 19.09.2023

Поступила после рецензирования: 22.09.2023

Принята к публикации: 28.09.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry S. Petelin – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: petelin_d_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2228-6316

Polina S. Isaeva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0004-4220-0315

Alexander G. Smoleevsky – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-8771-8589

Artem O. Tolokonin – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Clinic for Psychosomatic Medicine Neo Vita. ORCID: 0000-0002-0306-4494

Beatrice A. Volel – Dr. Sci. (Med.), Head of N.V. Sklifosovsky Institution for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Leading research worker, Federal State Budgetary Scientific Institution Mental Health Research Center. ORCID: 0000-0003-1667-5355

Received: 19.09.2023

Revised: 22.09.2023

Accepted: 28.09.2023



Инновационные микрохирургические и эндоскопические технологии в лечении патологических процессов основания черепа и краниовертебрального перехода

А.Н. Шкарубо✉, И.В. Чернов, Д.Н. Андреев

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

✉Ashkarubo@nsi.ru

Аннотация

Одна из нерешенных проблем современной нейрохирургии – лечение патологических процессов основания черепа и краниовертебрального перехода (C1-C2, C1-C3 сегментов), сопровождающиеся краниовертебральной нестабильностью. Из-за сложности данной патологии больным часто отказывают в хирургической помощи, ограничиваясь консервативными методами (краниовертебральный воротник, Halo-аппарат), которые носят только паллиативный характер. Пациенты с краниовертебральной патологией до недавнего времени считались радикально неоперабельными. В Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко применяются и разрабатываются современные методики лечения пациентов с различными патологическими процессами основания черепа и краниовертебрального перехода.

Ключевые слова: нейрохирургия, микрохирургия, эндоскопические технологии, основание черепа, краниовертебральный переход.

Для цитирования: Шкарубо А.Н., Чернов И.В., Андреев Д.Н. Инновационные микрохирургические и эндоскопические технологии в лечении патологических процессов основания черепа и краниовертебрального перехода. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 36–44. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00269

Innovative microsurgical and endoscopic techniques in treatment of disorders affecting skull base and craniovertebral junction

Aleksey N. Shkarubo✉, Ilya V. Chernov, Dmitriy N. Andreev

Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia

✉Ashkarubo@nsi.ru

Abstract

Treatment of the disorders affecting skull base and craniovertebral junction (C1-C2, C1-C3) associated with craniovertebral instability is an unresolved issue of modern neurosurgery. Patients are often denied surgical care due to the disorder complexity, and treatment is limited to conservative methods (cervical collar, halo apparatus) that are palliative in nature. Patients with craniovertebral pathology have been considered to be radically inoperable until recently. Advanced methods for treatment of patients with various disorders affecting skull base and craniovertebral junction are used and developed in the Burdenko Neurosurgical Center.

Key words: neurosurgery, microsurgery, endoscopic techniques, skull base, craniovertebral junction.

For citation: Shkarubo A.N., Chernov I.V., Andreev D.N. Innovative microsurgical and endoscopic techniques in treatment of disorders affecting skull base and craniovertebral junction. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 36–44 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00269

Введение

Термин «краниовертебральное сочленение» (КВС) относится к анатомической области, включающей затылочную кость с большим затылочным отверстием и C1, C2 позвонки. Эти костные структуры окружают такие важные отделы нервной системы как стволовые структуры, продолговатый мозг, цервикомедулярный переход и верхнюю часть шейного отдела спинного мозга. Патологические процессы, затрагивающие костные структуры комплекса КВС, могут приводить к компрессии невралгических элементов с вовлечением сосудов и нарушению ликвородинамики и клинически часто проявляются витальными нарушениями.

Уникальная анатомо-биомеханическая значимость сегмента, связывающего воедино шейный отдел позво-

ночника и основание черепа, определяет сложность классификации заболеваний и травм КВС, а также диктует необходимость выделения ее в отдельную зону изучения при разработке диагностической и лечебной тактики. Структура патологии КВС включает несколько основных нозологических форм, среди которых: опухоли, врожденные аномалии, ревматоидные артриты, травмы.

Одна из нерешенных проблем современной нейрохирургии – лечение патологических процессов основания черепа и краниовертебрального перехода (C1-C2, C1-C3 сегментов), сопровождающиеся краниовертебральной нестабильностью. Из-за сложности данной патологии больным часто отказывают в хирургической помощи, ограничиваясь консервативными методами (кранио-

Таблица 1. Нозологические формы патологических процессов основания черепа и краниовертебрального перехода
 Table 1. Nosological forms of the disorders affecting skull base and craniovertebral junction

Нозологические формы патологических процессов	Ведущий клинический синдром		Число больных
	компрессия	нестабильность	
Опухоли основания черепа и C1-C2	60	40	60
Опухоли C1-C2-C3	2	2	2
Врожденные аномалии	16	13	16
Аневризмальная киста C2 позвонка	3	3	3
Воспалительные процессы C1-C2	3	1	3
Травма	5	2	5
Всего	89	61	89

вертебральный воротник, Halo-аппарат), которые носят только паллиативный характер. Пациенты с краниовертебральной патологией до недавнего времени считались радикально неоперабельными.

Известно несколько методов стабилизации краниовертебрального сегмента из заднего доступа: проволоочная фиксация с аутоспондилодезом, стабилизация трансартикулярными винтами Magerl, окципитоспондилодез и фиксация пластинами, устанавливаемыми в боковые массы позвонков или фиксация крючковыми системами за дужки позвонков. Чаще применяют тактику поэтапного хирургического лечения: первый этап – окципитос-

пондилодез, второй этап – трансоральное удаление патологического процесса.

Нами разработан способ одномоментного окципитоспондилодеза и удаление патологического процесса основания черепа и верхнешейного сегмента позвоночника с использованием трансорального и/или трансназального доступов.

Основные показания для использования трансназального доступа – опухоли sellarной локализации и верхних отделов ската. Нами усовершенствован и используется метод эндоскопического трансназального удаления патологических процессов C1-C2 позвонков.

Рис. 1. Менингиома ската, распространяющаяся в область краниовертебрального перехода. МРТ до операции. Опухоль интенсивно накапливает контрастное вещество. Размеры опухоли 28×18×19 мм. Вдоль латеральных отделов опухоли на всем ее протяжении прослеживаются V4 сегменты обеих позвоночных артерий. Продолговатый мозг грубо сдавлен опухолью, смещен кзади. Установлена металлоконструкция для окципитоспондилодеза. МРТ через 1,5 года после операции. Субтотальное удаление опухоли.

Fig. 1. Clival meningioma extending into the craniovertebral junction area. Preoperative MRI scan. Intense contrast uptake by the tumor. Tumor size 28x18x19 mm. V4 segments of both vertebral arteries are evident along the lateral parts of the tumor throughout its entire length. Medulla oblongata is compressed roughly by the tumor and posteriorly displaced. A metal construct has been installed to ensure occipitospondylodesis. MRI scan obtained 1.5 years after surgery. Subtotal resection of the tumor.

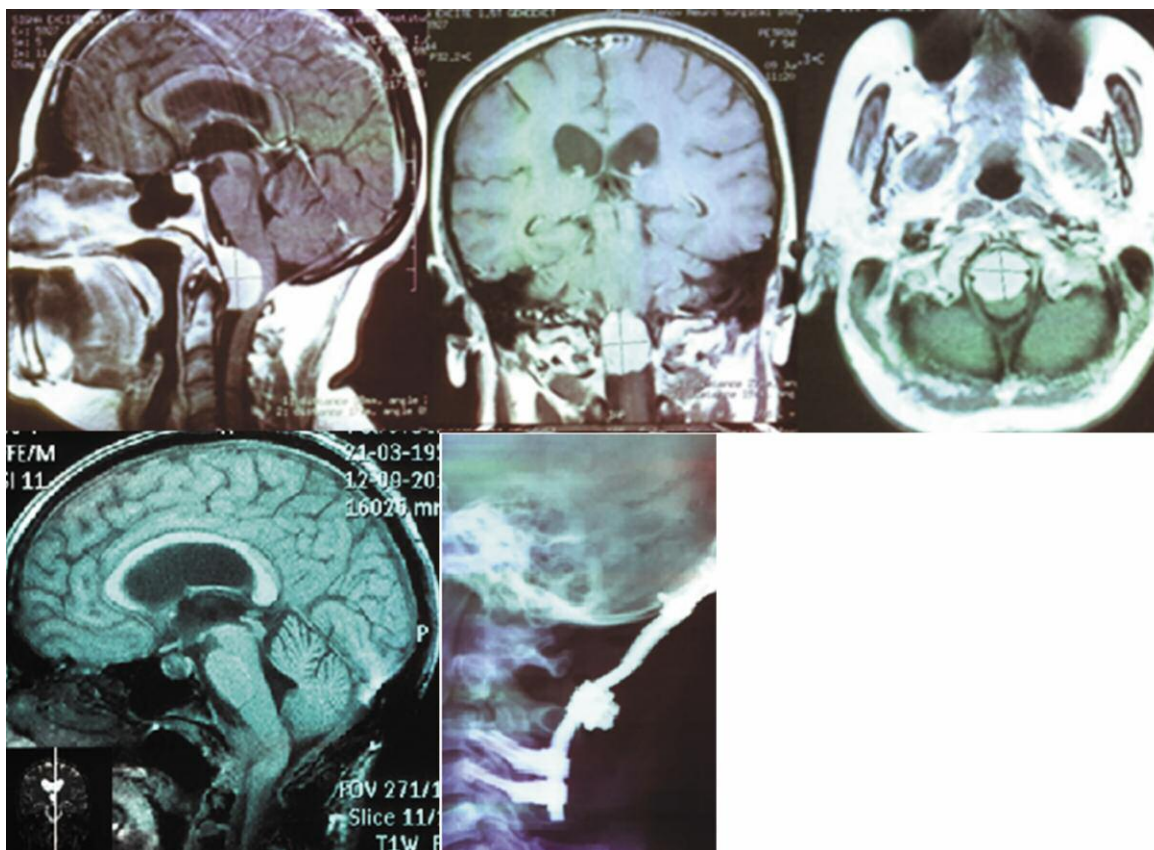


Рис. 2. Вентральная менигиома области C1-C2 позвонков с грубой компрессией спинного мозга. А – МРТ до операции. Грубая компрессия опухолью продолговатого и верхних отделов спинного мозга на уровне C1-C2 позвонков. Б – схема оригинального переднего деза.

В – интраоперационное фото. Визуализирован дефект твердой мозговой оболочки, спинной мозг. Г – интраоперационное фото. Визуализирован спинной мозг, левая позвоночная артерия, корешки спинного мозга, передняя спинальная артерия. Д – интраоперационное фото. Пластика дефекта твердой мозговой оболочки с использованием фрагмента широкой фасции бедра. Е – МРТ и КТ через 3 мес после операции. Тотальное удаление опухоли, декомпрессия продолговатого мозга, нет признаков нестабильности.

Fig. 2. C1-C2 ventral meningioma with rough compression of the spinal cord. A – preoperative MRI scan. Rough compression of medulla oblongata and upper spinal cord (C1-C2) by the tumor. B – scheme of original anterior spondylosis. C – intraoperative image. The dura mater defect and the spinal cord are visible. D – intraoperative image. Spinal cord, left vertebral artery, spinal roots, and anterior spinal artery are visible. E – intraoperative image. Dura mater defect repair using the fragment of the fascia lata of the thigh. F – MRI and CT scans obtained 3 months after surgery. Total resection of the tumor, medulla oblongata decompression, no signs of instability.

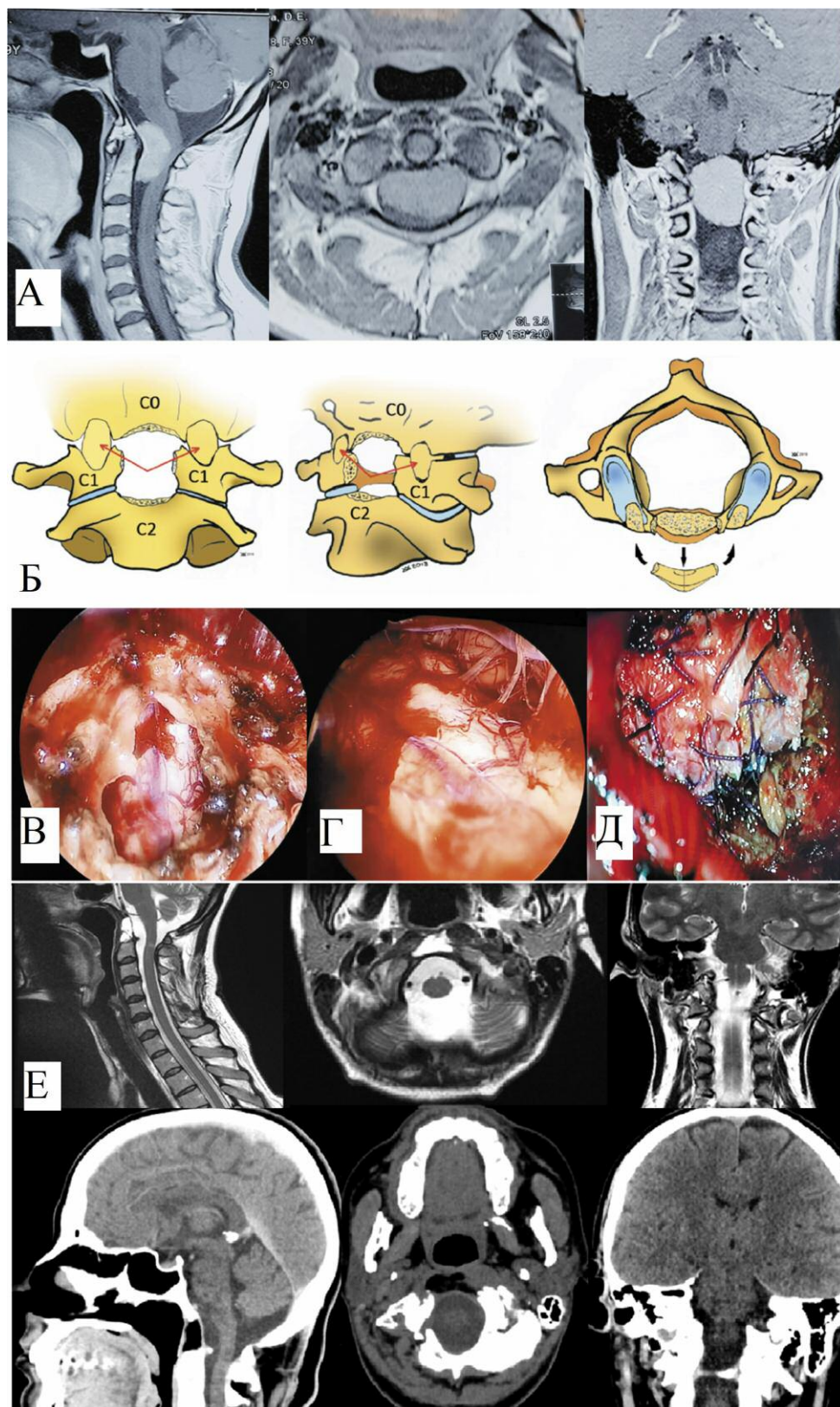
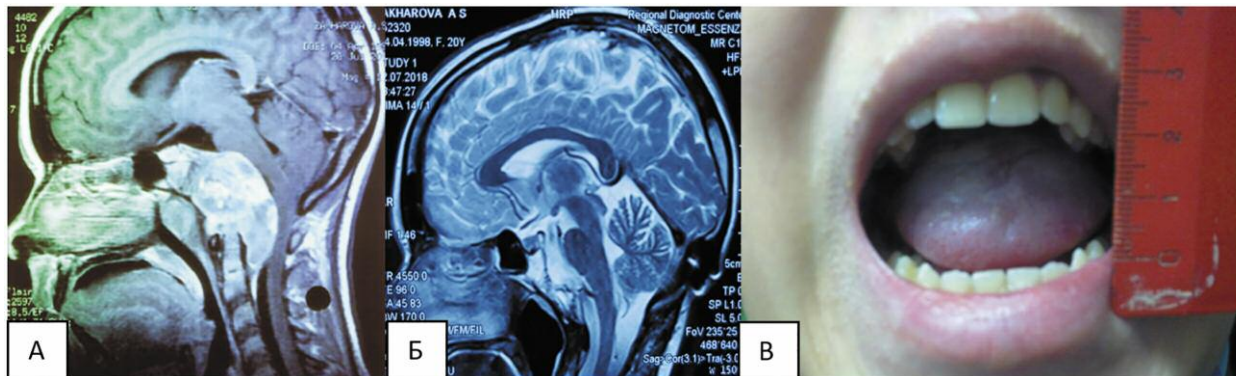


Рис. 3. Гигантская опухоль основания черепа, распространяющаяся до нижних отделов C2 сегмента. Грубая компрессия спинного мозга. А – МРТ до операции. Б – МРТ через 5 лет после операции. Тотальное удаление опухоли. Полная декомпрессия продолговатого и спинного мозга. Полный регресс неврологической симптоматики. В – фото до операции. Тугоподвижность нижнечелюстного сустава. Расстояние между резцами 21 мм.

Fig. 3. Giant tumor of the skull base extending into the lower C2 segment. Rough compression of the spinal cord. A – preoperative MRI scan. Б – MRI scan obtained 5 years after surgery. Total resection of the tumor. Complete decompression of medulla oblongata and spinal cord. Complete regression of neurological symptoms. C – preoperative image. Temporomandibular joint stiffness. The distance between the incisor teeth is 21 mm.



Особой сложностью при хирургическом лечении отличаются опухоли основания черепа, распространяющиеся на краниовертебральный переход.

С 2000 г. нами оперировано 89 пациентов с различными патологическими процессами основания черепа и КВС, имеющие признаки нестабильности КВС.

Для оценки неврологического статуса мы использовали общепринятые классификации, шкалы и критерии (в том числе шкалу Карновского). Для оценки нестабильности использовали комплекс методов лучевой диагностики – обзорную и динамическую рентгенографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), спиральную компьютерную томографию (СКТ).

Опухоли основания черепа и краниовертебрального сочленения

Разработан минимально инвазивный метод хирургии опухолей различной гистологической структуры КВС. Основными вопросами хирургической тактики при опухолях КВС являлись: выбор оптимального доступа, определение возможной нестабильности после операции.

До последнего времени основные трудности были обусловлены выбором метода адекватного хирургического доступа и способа эффективной фиксации. Нами предложены эффективные пути решения этих проблем. На рис. 1 показана разработанная нами новая хирургическая технология – трансоральное удаление ventральных интрадуральных опухолей с последующей стабилизацией Со-С1 сегмента при помощи аутоаутоплантата.

В мире наибольшим опытом в трансоральной хирургии в настоящее время обладают Alan Crockard и David Choi [1–3]. В 2013 г. авторы представили опыт хирургического лечения 479 больных с различной патологией краниовертебрального перехода (артриты – 45%, опухоли – 20% и др.). Однако авторами не представлено информации о характере опухолей (интра-, экстрадуральные), их гистологической природе и распространенности. David Choi и соавт. (2010 г.) также представил

опыт лечения 97 пациентов с хордами краниовертебрального перехода и верхнешейных отделов позвоночника с использованием различных вариантов трансоральных доступов (стандартный, с рассечением твердого и мягкого неба, с максиллотомией, с рассечением нижней челюсти и др.). В работе также не представлено информации о количестве опухолей, имеющих интрадуральное распространение. Наш опыт трансорального удаления различных патологических процессов КВС составляет более 350 операций.

В 1991 г. Alan Crockard (Лондон) и Chandra Sen (Питсбург) представили хирургический опыт лечения 3 пациентов с вентрально расположенными менингиомами с использованием трансорального доступа [3].

Публикаций, освещающих проблемы трансорального удаления вентральных менингиом, помимо работы Alan Crockard от 1991 г. и нашей работы [4] от 2019 г., более не представлено.

Ниже мы представляем наш опыт трансорального удаления вентральных менингиом нижних отделов ската и КВС.

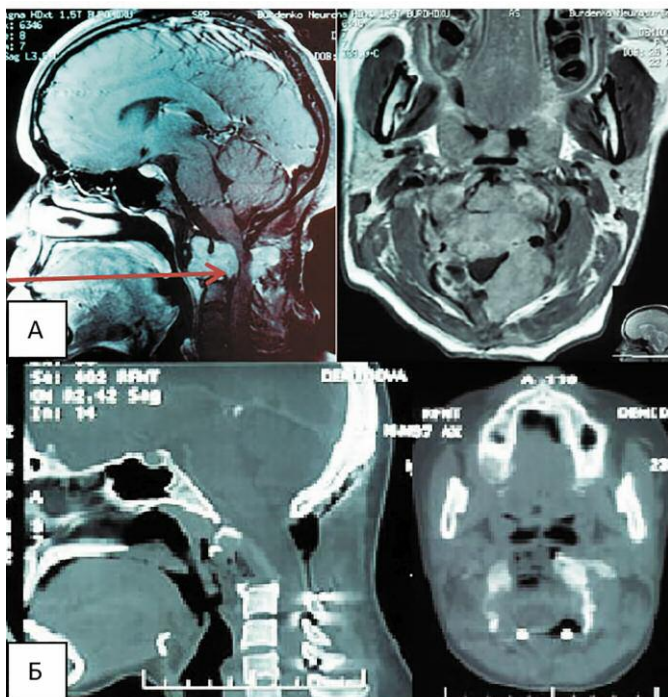
Нами разработан и внедрен в практику способ передней стабилизации Со-С1 сегмента с использованием аутоаутоплантата (расщепленное переднее полукольцо С1) при трансоральном удалении вентральных менингиом КВС (рис. 2).

Метод трансорального микрохирургического удаления с эндоскопической ассистенцией патологического процесса основания черепа и С1-С2 позвонков и окципитоспондилодеза

Нами широко используется метод трансорального микрохирургического удаления с эндоскопической ассистенцией патологического процесса основания черепа и С1-С2 позвонков и окципитоспондилодеза. Особенно это важно у пациентов с выраженной тугоподвижностью нижнечелюстного сустава, что позволяет радикально удалить опухоль без рассечения нижней челюсти (рис. 3, 4).

Рис. 4. Гигантская опухоль C1-C2 позвонков с грубой компрессией спинного мозга, нестабильность КВС. Тетраплегия и нарушение спонтанного дыхания. А – МРТ до операции. Грубая компрессия опухоли продолговатого и верхних отделов спинного мозга на уровне C1-C2 позвонков. Красной стрелкой указано направление трансорального доступа. Деструкция C1 и C2 позвонков. Б – СКТ на 8-е сутки после операции. Опухоль удалена радикально. Полная декомпрессия продолговатого и спинного мозга. Полный регресс неврологической симптоматики.

Fig. 4. Giant C1-C2 tumor with rough compression of the spinal cord, craniovertebral junction instability. Tetraplegia and impaired spontaneous ventilation. A – preoperative MRI scan. Rough compression of the medulla oblongata and upper spinal cord (C1-C2) by the tumor. Red arrow indicates the direction of transoral access. Destruction of the C1 and C2 vertebrae. B – spiral CT performed on day 8 after surgery. Radical resection of the tumor. Complete decompression of medulla oblongata and spinal cord. Complete regression of neurological symptoms.



Метод одномоментного трансназального и трансорального удаления опухоли основания черепа и C1-C2 позвонков с предварительной краниоцервикальной фиксацией

С целью уменьшения травматичности и повышения радикальности операции и лучшего визуального контроля при удалении обширных новообразований основания черепа и верхних шейных позвонков, распространяющихся одновременно в носоглотку и ротоглотку, нами был разработан новый способ сочетанного трансназального и трансорального удаления опухоли. Сначала выполняют трансназальный доступ и удаляют верхнюю часть опухоли, до уровня верхней границы твердого неба. Затем трансоральным доступом удаляют нижнюю, оставшуюся часть опухоли (рис. 5, 6).

Эндоскопическое трансназальное удаление патологического процесса C0-C1-C2 сегментов

Метод эндоскопического трансназального удаления патологического процесса основания черепа и C1-C2 позвонков позволяет уменьшить инвазивность операции, по сравнению с традиционным трансоральным доступом, и начать раннюю реабилитацию, что важно у тяжелых и ослабленных пациентов.

Пионером использования эндоскопического трансназального доступа в хирургии патологических процессов C2 позвонка является американский нейрохирург А. Kassam, который в 2005 г. впервые в мире провел подобную операцию [5]. В России впервые аналогичная операция была произведена нейрохирургом А.Н. Шкарубо в 2010 г. (когда в мире было описано около 10 подобных операций) [6].

При эндоскопическом трансназальном доступе хирургическое поле ограничено костными структурами этой области (носовая и небная кости), которые образуют две линии: назопалатинную линию, которую

Рис. 5. Гигантская хордома основания черепа (верхние, средние и нижние отделы ската черепа), распространяющаяся на C1-C2 позвонки, в носоглотку и ротоглотку. А – МРТ до операции. Грубая компрессия ствола головного мозга и верхнешейных сегментов спинного мозга. Красные стрелки – направление доступа. Б – МРТ с контрастным усилением, 1,5 года после операции, субтотальное удаление опухоли. В – окципитоспондилодез.

Fig. 5. Giant skull base chordoma (upper, middle and lower clivus) extending into the C1-C2 vertebrae and the naso- and oropharynx. A – preoperative MRI scan. Rough compression of medulla oblongata and upper cervical segments of the spinal cord. Red arrows indicate the direction of access. B – contrast-enhanced MRI, 1.5 years after surgery, subtotal resection of the tumor. C – occipitospondylodesis.

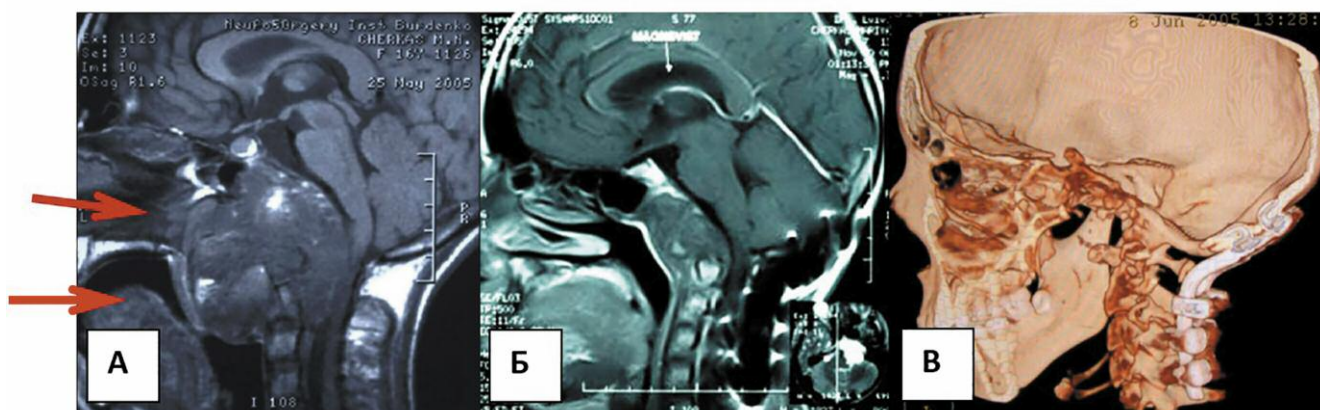
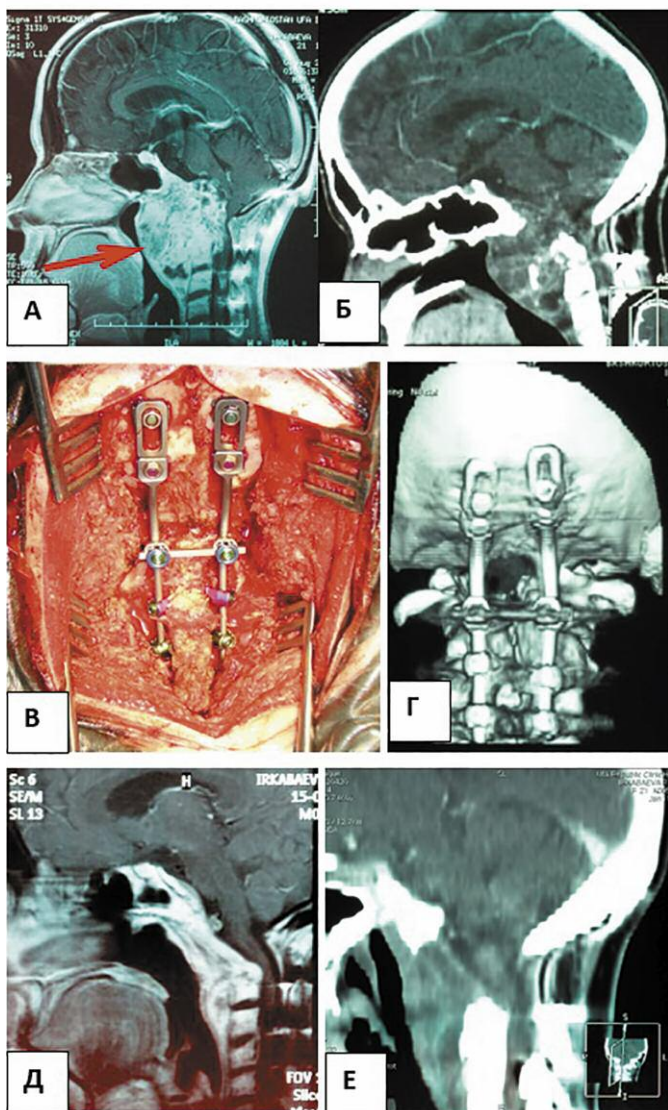


Рис. 6. Гигантская хордома основания черепа, распространяющаяся на C1-C2 позвонки, нестабильность КВС. А, Б – МРТ и СКТ до операции. Грубая компрессия опухолью продолговатого и верхних отделов спинного мозга на уровне C1-C2 позвонков. Красной стрелкой указано направление трансорального доступа. Деструкция C1 и C2 позвонков. В – интраоперационная фотография. Установлена стабилизирующая система. Г – СКТ после операции. Правильное стояние стабилизирующей системы. Д, Е – МРТ и СКТ через 5 мес после операции. Опухоль удалена радикально. Полная декомпрессия продолговатого и спинного мозга.

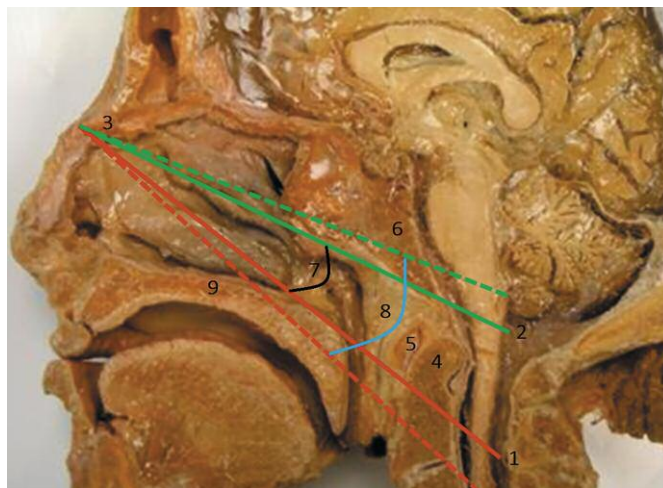
Fig. 6. Giant skull base chordoma extending into the C1-C2 vertebrae, craniovertebral junction instability. A, B – preoperative MRI and CT scans. Rough compression of medulla oblongata and upper spinal cord (C1-C2) by the tumor. Red arrow indicates the direction of transoral access. Destruction of the C1 and C2 vertebrae. C – intraoperative image. A stabilizing system is installed. D – spiral CT performed after surgery. Correct position of the stabilizing system. E, F – MRI and spiral CT performed 5 months after surgery. Radical resection of the tumor. Complete decompression of the medulla oblongata and spinal cord.



впервые предложил использовать А. Kassam (линия, соединяющая ринион с задним краем твердого неба) и назокливальную линию, которую мы предлагаем использовать (линия, соединяющая ринион и нижний отдел ската, – линия А.Н. Шкарубо), определяющие треугольную форму хирургического коридора. Этот хирургический коридор обеспечивает доступ ко всему вен-

Рис. 7. Зона доступности при эндоскопическом трансназальном доступе к C2 позвонку: 1 – назопалатинная линия, 2 – назокливальная линия, 3 – носовая кость, 4 – зуб, 5 – переднее полукольцо C2 позвонка, 6 – скат, 7 – угол между назопалатинной линией и назокливальной линией, 8 – угол между назопалатинной линией и назокливальной линией после расширения зоны доступности, 9 – твердое небо.

Fig. 7. Accessibility zone in endoscopic transnasal approach to C2. 1 – nasopalatine line, 2 – nasoclival line, 3 – nasal bone, 4 – dens axis, 5 – anterior half-ring of C2, 6 – clivus, 7 – angle between the nasopalatine and nasoclival lines, 8 – angle between the nasopalatine and nasoclival lines after accessibility zone enlargement, 9 – hard palate.



тральному отделу краниовертебрального перехода в срединной плоскости [7]. При трепанации задних отделов твердого неба возможно каудальное расширение этого доступа, а также возможно расширение зоны доступности вверх при трепанации нижних отделов ската (рис. 7, 8). При этом, рассматривая доступ к C1-C2 позвонкам, хирургическое поле латерально ограничено Евстахиевыми трубами, медиальными крыловидными отростками и клиновидными и супраклиновидными отделами внутренних сонных артерий.

Ниже приводим наш опыт хирургического лечения пациентов с патологией области C1-C2 позвонков (рис. 9, 10).

Поскольку трансназальная эндоскопическая хирургия краниовертебрального перехода является относительно новым направлением, вопрос о возможных интраоперационных сложностях и послеоперационных осложнениях остается достаточно актуальным.

Основное интраоперационное осложнение – кровотечение. В этой связи одной из потенциальных проблем, связанных с эндоназальными доступами, является возможность достижения гемостаза. Использование современных гемостатиков и инструментов, предназначенных для эндоскопической эндоназальной хирургии, включая алмазные боры и биполярную коагуляцию, а также теплое орошение, позволяет обеспечивать гемостаз [8].

Не менее важной проблемой является интраоперационная ликворея. В случае удаления экстрадуральной патологии интраоперационная ликворея развивается, вероятно, из-за ограничения двумерного зрения, которое свойственно эндоскопическим технологиям, в отли-

Рис. 8. Схема операции. А – схема эндоскопической трансназальной резекции зуба. Б, В, Г – этапы выполнения операции. Б – вид костных структур краниовертебрального перехода до трепанации переднего полукольца С1 позвонка и зуба С2 позвонка. В – резекция переднего полукольца С1 позвонка. Г – резекция зуба С2 позвонка, нижних отделов ската, верхних отделов тела С2 позвонка.

Fig. 8. Surgical procedure scheme. А – scheme of endoscopic transnasal removal of the dens axis. Б, В, Г – stages of surgical procedure. Б – view of bone structures of craniovertebral junction prior to trepanation of anterior half-ring of C1 and the C2 dens axis, В – resection of anterior half-ring of C1, Г – resection of the C2 dens axis, lower clivus, upper C2 body.

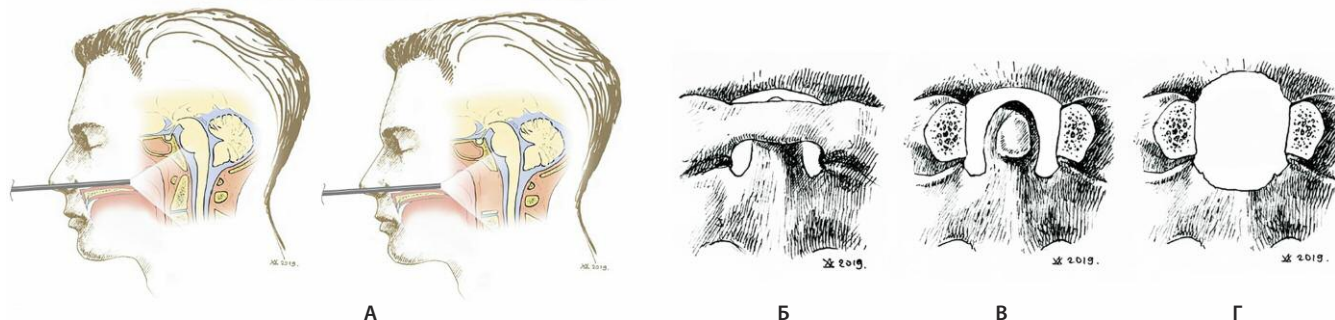


Рис. 9. Постревматоидная инвагинация зубовидного отростка С2 позвонка с грубой компрессией продолговатого мозга и верхних шейных сегментов спинного мозга. Эндоскопическое трансназальное удаление патологического процесса С1-С2 позвонков. А – МРТ (Т1) в сагиттальной проекции до операции. Инвагинация зубовидного отростка и тела С2 в большое затылочное отверстие, с грубой компрессией продолговатого мозга и верхнешейных сегментов спинного мозга. Желтым пунктиром указана линия твердого неба. Красная стрелка указывает направление трансназального доступа. Б – СКТ до операции. Желтым пунктиром указана линия твердого неба. Красным точечным пунктиром указана линия плоскости большого затылочного отверстия Мак-Рее. Красная стрелка указывает направление трансназального доступа. В – СКТ через 14 дней после операции. Послеоперационный костный дефект зубовидного отростка С2, ската. Полная декомпрессия продолговатого мозга и верхних шейных сегментов спинного мозга. Признаков стеноза позвоночного канала нет. Желтым точечным пунктиром указана небно-затылочная линия Чемберлена. Красная стрелка указывает направление трансназального доступа. Г – краниограмма после операции. Правильное стояние стабилизирующей системы.

Fig. 9. Post-rheumatoid C2 dens axis invagination with rough compression of medulla oblongata and upper cervical segments of the spinal cord. Endoscopic transnasal removal of the C1-C2 pathology. А – preoperative sagittal MRI scan (T1). C2 dens axis and body invagination into the foramen magnum with rough compression of medulla oblongata and upper cervical segments of the spinal cord. Yellow dashed line indicates the line of hard palate. Red arrow indicates the direction of transnasal access. Б – preoperative spiral CT scan. Yellow dashed line indicates the line of hard palate. Red dashed line indicates the McRae line. Red arrow indicates the direction of transnasal access. В – spiral CT scan obtained 14 days after surgery. Postoperative bone defect of the C2 dens axis and the clivus. Complete decompression of medulla oblongata and upper cervical segments of the spinal cord. No signs of spinal stenosis. Yellow dashed line indicates the Chamberlain line. Red arrow indicates the direction of transnasal access. Г – postoperative craniogram. Correct position of the stabilizing system.

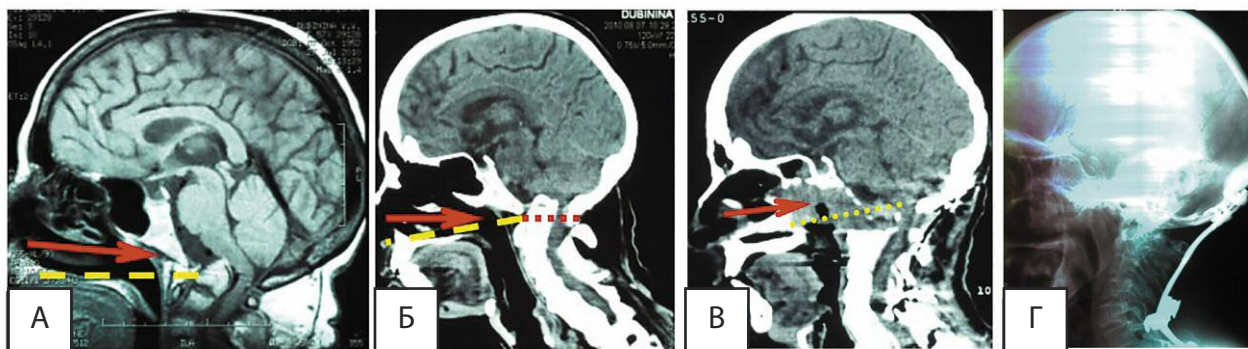


Рис. 10. Платибазия, инвагинация зубовидного отростка С2 позвонка с грубой компрессией продолговатого мозга и верхних шейных сегментов спинного мозга. Эндоскопическое трансназальное удаление патологического процесса С1-С2 позвонков. А – СКТ и МРТ до операции. Б – СКТ 1-е сутки после операции и МРТ 9-е сутки после операции. Послеоперационный костный дефект зубовидного отростка С2, ската. Декомпрессия продолговатого мозга и верхних шейных сегментов спинного мозга.

Fig. 10. Platybasia, C2 dens axis invagination with rough compression of medulla oblongata and upper cervical segments of the spinal cord. Endoscopic transnasal removal of the C1-C2 pathology. А – preoperative MRI and spiral CT scans. В – spiral CT scan obtained 1 day after surgery and MRI scan obtained 9 days after surgery. Postoperative bone defect of the C2 dens axis and the clivus. Decompression of medulla oblongata and upper cervical segments of the spinal cord.

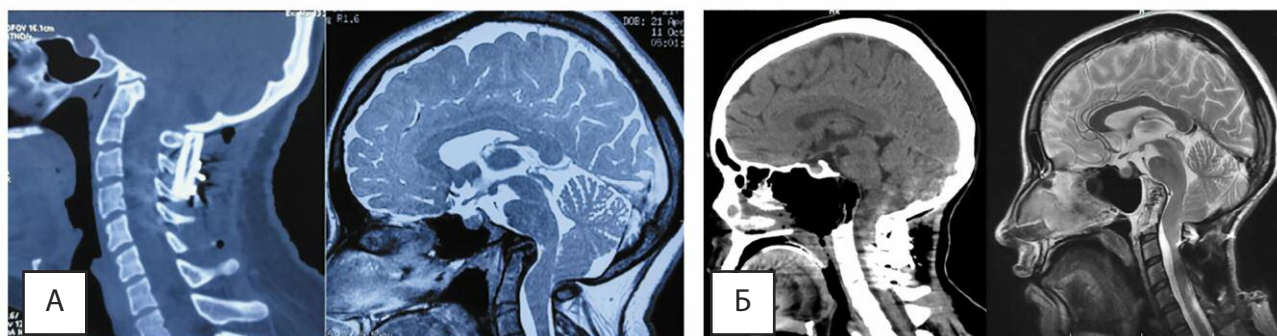


Таблица 2. Результаты хирургического лечения патологических процессов основания черепа и КВС
Table 2. Treatment outcomes for the disorders affecting skull base and craniovertebral junction.

Степень радикальности удаления патологического очага	Число пациентов	
	абс.	%
Тотально	61	68,5
Субтотально	11	12,3
Частично	17	19,1
Всего	89	100

чие от трехмерного изображения, обеспечиваемого микроскопическими технологиями при трансоральных доступах [9]. По современным данным, частота интра- и послеоперационной ликвореи в трансназальной эндоскопической хирургии патологии области краниовертебрального перехода составляет примерно 12%, которая, благодаря использованию современных антибиотиков, лишь в 1–2% приводит к менингиту [9, 10].

В эндоскопической трансназальной хирургии реконструкция костно-дурального дефекта в области краниовертебрального перехода и ската является сложной задачей не только из-за размера дефектов, но и из-за выраженного тока спинномозговой жидкости, отсутствия опорных структур и влияния гравитации [11]. Основными методами пластики костно-дурального дефекта этой области являются сочетание методов свободной трансплантации (жира и фасции) и лоскутов на питающей ножке. В основном используется техника «тройной F» (fat, fascia, flap) [8, 12].

Другими осложнениями, которые можно ожидать в послеоперационном периоде, являются транзиторная велофарингеальная недостаточность, которая проявляется затруднением глотания и речи (наблюдается у 6% пациентов), послеоперационное носовое кровотечение (до 2%) и затруднение дыхания, обусловливающего необходимость наложения трахеостомы (до 2%) [9, 10, 13].

Безусловно, трансназальная эндоскопическая хирургия патологических процессов области краниовертеб-

рального перехода не лишена и недостатков, таких как увеличение времени операции и более длительной кривой обучения [14–17]. Однако использование предложенной технологии позволяет расширить возможности хирургии данной сложной области и обеспечить хорошие результаты хирургического лечения наравне с трансоральной микрохирургической техникой.

Результаты хирургического лечения

Результаты хирургического лечения оценивались на основании контрольных КТ, СКТ и/или МРТ (табл. 2). При сопоставлении данных до и после хирургического лечения отмечается значительное улучшение состояния больных, регресс клинической симптоматики. Это сопровождалось социальной и трудовой реабилитацией у большей части пациентов. Большинство представленных пациентов, до использования разработанных нами способов хирургического лечения, были радикально неоперабельны.

Заключение

Применение инновационных хирургических методов обеспечило возможность создания и внедрения комплекса минимально-инвазивных (эндоскопических и микрохирургических) операций в области основания черепа и КВС, что кардинально изменило хирургические возможности и принципиально улучшило результаты лечения этой сложной группы больных. Разработана и внедрена новая хирургическая тактика, уменьшено количество интра- и послеоперационных осложнений, улучшены результаты хирургического лечения, ускорено проведение послеоперационной реабилитации.

Пациенты с различными патологическими процессами основания черепа и КВС, основой лечения которых ранее являлись исключительно паллиативные виды помощи, а большая часть пациентов оставалась тяжелыми инвалидами, теперь стали радикально излечимы и полностью социально адаптированными, а большая часть – работоспособными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Choi D, Crockard HA. Evolution of transoral surgery: three decades of change in patients, pathologies, and indications. *Neurosurgery*. 2013; 73 (2): 296–304.
- Choi D et al. Outcome of 132 operations in 97 patients with chordomas of the craniocervical junction and upper cervical spine. *Neurosurgery*. 2010; 66 (1): 59–65.
- Crockard HA, Sen CN. The transoral approach for the management of intradural lesions at the craniovertebral junction: review of 7 cases. *Neurosurgery*. 1991; 28 (1): 88–98.
- Shkarubo AN, Chernov IV, Andreev DN. Transoral Removal of Ventrally Located Meningiomas of the Craniovertebral Junction. *World Neurosurgery*. 2019; 124: e387–e394. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.12.10
- Kassam AB, Snyderman C, Gardner P et al. The expanded endonasal approach: a fully endoscopic transnasal approach and resection of the odontoid process: technical case report. *Neurosurgery*. 2005; 57 (1 Suppl): E213. DOI:10.1227/01.neu.0000163687.64774.e4
- Шкарубо А.Н., Коновалов Н.А., Зеленков П.В. и др. Эндоскопическое эндоназальное удаление инвагинированного зубовидного отростка С2 позвонка. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2015; 79 (5): 82–91.
- Shkarubo AN, Kononov NA, Zelenkov PV et al. Endoscopic endonasal removal of the invaginated dentoid process of the C2 vertebra. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2015; 79 (5): 82–91 (in Russian).
- Kassam A, Snyderman CH, Mintz A et al. Expanded endonasal approach: The rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. *Neurosurg Focus*. 2005; 19 (1): E4.
- Locatelli D, Karligiotis A, Turri-Zanoni M et al. Endoscopic Endonasal Approaches for Treatment of Craniovertebral Junction Tumours. *Acta Neurochir Suppl*. 2019; 125: 209–224. DOI: 10.1007/978-3-319-62515-7_30
- Visocchi M, Signorelli F, Liao C et al. Endoscopic Endonasal Approach for Craniovertebral Junction Pathologic Conditions: Myth and Truth in

- Clinical Series and Personal Experience. World Neurosurg. 2017; 101: 122–9. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.01.099
10. Morales-Valero SF, Serchi E, Zoli M et al. Endoscopic endonasal approach for craniocervical junction pathology: a review of the literature. Neurosurgical Focus. 2015; 38 (4): E15. DOI: 10.3171/2015.1.focus14831
 11. Mangussi-Gomes J, Beer-Furlan A, Balsalobre L et al. Endoscopic endonasal management of skull base chordomas: surgical technique, nuances, and pitfalls. Otolaryngol Clin N Am. 2016; 49 (1): 167–82.
 12. Leng LZ, Brown S, Anand VK, Schwartz TH. Gasket-seal watertight closure in minimal-access endoscopic cranial base surgery. Neurosurgery. 2008; 62 (5 Suppl. 2): ONSE 342–3.
 13. Fang CH, Friedman R, Schild SD et al. Purely endoscopic endonasal surgery of the craniocervical junction: A systematic review. Int Forum Allergy Rhinol. 2015; 5 (8): 754–60. DOI: 10.1002/alr.21537
 14. Hankinson TC, Grunstein E, Gardner P et al. Transnasal odontoid resection followed by posterior decompression and occipitocervical fusion in children with Chiari malformation Type I and ventral brainstem compression. J Neurosurg Pediatr. 2010; 5 (6): 549–53.
 15. Lee A, Sommer D, Reddy K et al. Endoscopic transnasal approach to the craniocervical junction. Skull Base. 2010; 20 (3): 199–205.
 16. Yu Y, Wang X, Zhang X et al. Endoscopic transnasal odontoidectomy to treat basilar invagination with congenital osseous malformations. Eur Spine J. 2013; 22 (5): 1127–36.
 17. Patel AJ, Boatey J, Muns J et al. Endoscopic endonasal odontoidectomy in a child with chronic type 3 atlantoaxial rotatory fixation: case report and literature review. Childs Nerv Syst. 2012; 28 (11): 1971–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шкарубо Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., врач-нейрохирург 8-го нейроонкологического отд-ния, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: ASHkarubo@nsi.ru; ORCID: 0000-0003-3445-3115

Чернов Илья Валерьевич – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-нейрохирург 8-го нейроонкологического отд-ния, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: ichernov@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9789-3452

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-нейрохирург 8-го нейроонкологического отд-ния, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: dandreev@nsi.ru; ORCID: 0000-0001-5473-4905

Поступила в редакцию: 21.09.2023

Поступила после рецензирования: 26.09.2023

Принята к публикации: 28.09.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksey N. Shkarubo – Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery. E-mail: ASHkarubo@nsi.ru; ORCID: 0000-0003-3445-3115

Ilya V. Chernov – Cand. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery. E-mail: ichernov@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9789-3452

Ilya V. Chernov – Cand. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery. E-mail: ichernov@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9789-3452

Received: 21.09.2023

Revised: 26.09.2023

Accepted: 28.09.2023



Клиническое наблюдение позднего дебюта оливопонтocerebellарной атрофии

О.В. Курушина, П.С. Кривоножкина✉, В.В. Мирошникова, Н.А. Черная

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

✉polina.krivonozhkina@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Оливопонтocerebellарная атрофия (ОПЦА) представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся непрерывно прогрессирующим течением, сочетающее в себе признаки мозжечковой атаксии, паркинсонизма, пирамидного синдрома, хореоатетоза, деменции, глазодвигательных нарушений, поражения периферических нервов и вегетативной недостаточности. Дебют данного заболевания в зрелом и пожилом возрасте, низкая частота встречаемости в популяции, неспецифичность и медленное развитие симптоматики осложняют дифференциально-диагностический процесс. Данная статья посвящена разбору клинического случая оливопонтocerebellарной атрофии, верификация которой была крайне затруднена.

Цель. Акцентировать внимание врачей различных специальностей, прежде всего неврологов, психиатров, терапевтов, на проблеме редких нейродегенеративных патологий, верификация которых крайне затруднительна в зрелом и пожилом возрасте.

Материалы и методы. История болезни пациентки М., 68 лет, находившейся в отделении психотерапии. Исследование общесоматического, психического и неврологического статуса.

Результаты. Учитывая жалобы пациентки и ее родственников, данные психолого-психиатрического осмотра и неврологического статуса, показатели магнитно-резонансной томографии головного мозга, отсутствие эффекта от лечения неврологическими и психотерапевтическими препаратами, был выставлен вероятный клинический диагноз: «Наследственная спиноцереbellарная атаксия неуточненного типа (оливопонтocerebellарная атрофия)».

Выводы. Ранняя диагностика клинических проявлений оливопонтocerebellарной атрофии крайне затруднительна, особенно в пожилом возрасте, так как протекает под маской возрастных сосудистых изменений вещества головного мозга, проявляясь разнообразными очаговыми симптомами и нарушением психических функций. Анамнестические данные о появлении признаков значительного когнитивного снижения и мультифокальной очаговой симптоматики у пожилого пациента, не злоупотребляющего алкоголем, не страдающего злокачественной гипертензией и выраженным атеросклерозом, а также другими фоновыми заболеваниями, требуют исключения сосудистого и дегенеративного генеза расстройств. В данном описанном случае сочетание мозжечковой атаксии и деменции стало ядром клиники нейродегенеративного процесса, подтвержденного нейровизуализацией головного мозга, исключив конверсионный характер нарушений.

Ключевые слова: оливопонтocerebellарная атрофия, спиноцереbellарная атаксия, паркинсонизм, мозжечковая атаксия, клинический случай.

Для цитирования: Курушина О.В., Кривоножкина П.С., Мирошникова В.В., Черная Н.А. Клиническое наблюдение позднего дебюта оливопонтocerebellарной атрофии. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 45–50. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00270

Case report of late-onset olivopontocerebellar atrophy

Olga V. Kurushina, Polina S. Krivonozhkina✉, Valentina V. Miroshnikova, Natalia A. Chernaya

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉polina.krivonozhkina@mail.ru

Abstract

Background. Olivopontocerebellar atrophy (OPCA) is a rare neurodegenerative disorder characterized by the continuously progressive course that combines the signs of cerebellar ataxia, parkinsonism, pyramidal syndrome, choreoathetosis, dementia, oculomotor dysfunction, affected peripheral nerves, and autonomic failure. Differential diagnosis is hampered by late onset of the disease in adulthood and older age, low prevalence in the population, non-specific nature, and slowly emerging symptoms. The paper investigates the clinical case of olivopontocerebellar atrophy that has been extremely difficult to verify.

Aim. To attract attention of physicians of different specialties, primarily neurologists, psychiatrists, general practitioners, on the issue of rare neurodegenerative disorders, which are extremely difficult to verify in adulthood and older age.

Methods. Medical history of female patient M., 68 years, who stayed at psychotherapy department. Assessment of the whole body, mental, and neurological status.

Results. Considering the complaints of the patient and her relatives, the data of psychological and psychiatric assessment, neurological status, brain MRI, and no response to treatment with neurological and psychotherapeutic drugs, the following probable clinical diagnosis was established: “Congenital spinocerebellar ataxia of unspecified type (olivopontocerebellar atrophy)”.

Conclusion. Early diagnosis of the OPCA clinical manifestations is extremely difficult, especially in elderly individuals, since the disorder occurs under the guise of age-related vascular changes in the brain matter and manifests itself in focal symptoms and mental function impairment. The history of the signs of prominent cognitive decline and multiple focal symptoms in the elderly patient, who is not excessive drinker and has no malignant hypertension or severe atherosclerosis, as well as any other background disease, requires exclusion of the disease vascular or degenerative origin. In the reported case, the combination of cerebellar ataxia and dementia constituted the core of clinical manifestations of the neurodegenerative process confirmed by brain imaging to exclude the conversion disorder.

Key words: olivopontocerebellar atrophy, spinocerebellar ataxia, parkinsonism, cerebellar ataxia, case report.

For citation: Kurushina O.V., Krivonozhkina P.S., Miroshnikova V.V., Chernaya N.A. Case report of late-onset olivopontocerebellar atrophy. Clinical review for general practice. 2023; 4 (6): 45–50 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00270

Введение

Оливопонтоцереbellарная атрофия (ОПЦА) – редкое, непрерывно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с поражением нижних оливарных и мостовых ядер ствола головного мозга, коры мозжечка и его многочисленных связей с корой, подкорковыми структурами, стволом, особенно с Варолиевым мостом [1]. Клинически проявляется сочетанием мозжечковой атаксии с экстрапирамидными и пирамидными нарушениями, глазодвигательными расстройствами, деменцией [2].

ОПЦА не имеет гендерных различий, характеризуется поздним началом, обычно в 60–65 лет [1, 2]. Средняя продолжительность жизни больных составляет 10–15 лет с момента дебюта заболевания [3]. Заболеваемость в среднем составляет 4–6 случая на 100 тыс. населения в год [4].

Ранее ОПЦА была одной из клинических форм мультисистемной атрофии (МСА). На данный момент считается отдельной гетерогенной нозологией, включающей в себя подтипы: спиноцереbellарную атаксию 1-го типа (СЦА 1), 2-го типа (СЦА 2), спиноцереbellарную атаксию 3-го типа (СЦА 3), спиноцереbellарную атаксию 4-го типа (СЦА 4) [5, 6].

Патогенез ОПЦА остается неполным и не до конца изученным, несмотря на многочисленные исследования в этой области. Точно установлено, что развитие данной патологии связано с нарушением количества триплетных повторов ЦАГ (цитозин-аденин-гуанин) в различных хромосомах, например в 6 – при СЦА 1, либо в 12 – при СЦА 2 [1, 4]. Однако в клинической практике невозможно установить четкие различия в симптоматике этих нозологических форм ОПЦА.

Патоморфологически находят изменения в нижних оливарных ядрах продолговатого мозга, собственных ядрах моста, мостомозжечковых, оливомозжечковых путях,ocerebellарной коре [1, 3].

В клинике ОПЦА на первый план выходят признаки мозжечковой атаксии. Заболевание начинается исподволь, постепенно нарастают неустойчивость при ходьбе и, как результат, в дальнейшем частые падения [2, 4]. Нарушается координация движений в конечностях, изменяется почерк, вплоть до невозможности писать, появляется интенционный тремор, приводящий к затруднению самообслуживания. Расстройство речи выражается в дизартрии, а именно в скандированности, «телеграфном стиле» [5].

Стоит отметить типичные для ОПЦА признаки экстрапирамидных расстройств. Чаще всего встречаются различные гиперкинезы: хореоатетоз, баллизм, постурально-кинетический тремор головы, туловища, конечностей, миоклонии, дистонические установки [3, 5]. Гораздо реже у других пациентов отмечаются признаки акинетико-ригидно-дрожательного синдрома.

Нередко с течением времени присоединяются признаки пирамидной недостаточности в виде повышения сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, угнетением брюшных и подошвенных рефлек-

сов, растормаживанием патологических кистевых, стопных знаков, рефлексов орального автоматизма [3, 5]. Однако значительных силовых парезов и параличей не наблюдается. Кроме того, могут возникать и стволые симптомы: глазодвигательные, бульбарные нарушения различной степени выраженности [2].

Кроме того, при ОПЦА нередко, вследствие нарушения связей с корковыми и подкорковыми структурами, выявляются аффективные расстройства и может нарастать когнитивный дефицит. Как правило, если депрессивные расстройства, вегетативная дисфункция в виде панических атак доставляют неудобства пациентам, и они обращаются с этими нарушениями за помощью, то снижение памяти и интеллекта «списываются» на возрастные особенности [1, 4, 5]. Если когнитивное снижение не диагностируется, то по мере прогрессирования заболевания, выявление истинного этиологического фактора бывает значительно затруднено, что, в свою очередь, социально дезадаптирует пациента, снижает эффективность лечения деменции и способствует ранней инвалидизации. Образуется своеобразный «порочный круг», разорвать который возможно в случае ранней диагностики и своевременно начатого лечения. Поэтому, в случае обращения пациентов позднего возраста к врачам интернистам с впервые предъявляемыми жалобами, не укладывающимися в единую клиническую картину, необходимо направлять таких больных на консультации к неврологу и своевременно использовать в диагностике визуальные методы обследования.

Клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность, поздний дебют, медленно прогрессирующее течение заболевания, а также низкая степень настороженности врачей-неврологов, психиатров, терапевтов в отношении генетических заболеваний в зрелом и пожилом возрасте обуславливают трудности проведения дифференциальной диагностики и своевременной паллиативной коррекции различных форм ОПЦА [1, 2, 4]. История болезни каждого пациента с таким диагнозом должна быть подвергнута тщательному клиническому разбору и динамическому наблюдению.

Материалы и методы. История болезни пациентки М., 68 лет, находившейся в отделении психотерапии. Исследование общесоматического, психического и неврологического статуса.

Клинический случай

В психотерапевтическое отделение ГБУЗ ВОКПБ №2 поступила пациентка М., 68 лет, с жалобами на сниженное настроение, тревогу, нежелание заниматься домашними делами, плаксивость, снижение аппетита, похудание, общую слабость, неприятные ощущения в теле по типу «жжения», которые характеризует как «нестерпимые», периодические головные боли, сухость во рту, ощущение «кома в горле», нарушение координации и равновесия с частыми падениями.

Из *anamnesis morbi*, со слов родственников, известно, что заболела постепенно, в течение последних

шести – семи лет. Окружающие связывали ухудшение самочувствия с тем, что пациентка переехала на новое место жительства из другого города, в котором прожила всю жизнь, поменяла привычную обстановку, сменила климатическую зону. За помощью к психиатру и неврологу не обращались, расценивая данное состояние как проявление «тоски по дому». Поначалу пациентка жаловалась на плохую переносимость жары, стала испытывать неприятные ощущения в виде «кома в горле». Одномоментно стало повышаться артериальное давление до цифр 200/100–180/90 мм рт. ст. После консультации терапевта гипертония была компенсирована (выставлен диагноз «Ишемическая болезнь сердца»), но жалобы на плохое самочувствие, адинамию, нежелание чем-либо заниматься, плохой аппетит, ощущение «кома в горле» нарастали. Пациентка была неоднократно консультирована терапевтом, кардиологом, гастроэнтерологом. Коротким курсом получала трициклический антидепрессант (амитриптилин) и транквилизатор (бромхлорофенилдигидробензодиазепин) с кратковременным улучшением состояния в виде нормализации ночного сна.

За последние два года родственники отметили изменения в поведении пациентки: стала более пассивна, безынициативна, почти перестала выходить из дома, снизился интерес к событиям в жизни семьи, ухудшилась память, тяжело было сконцентрировать внимание. В это же время родные отметили выраженную неустойчивость при ходьбе, частые падения, но без потери сознания (поэтому пациентка боялась лишний раз покидать дом и совершать привычные ей пешие прогулки, передвигалась только в пределах собственной квартиры, цепляясь за окружающие предметы «чтобы не упасть»). Кроме того, нарушилась координация движений в конечностях («перебила всю посуду», «не могла ключом открыть дверь, так как не попадала ключом в замочную скважину»), изменилась речь («говорит отрывисто и протяжно»). Постепенно больная стала отказываться от еды (в среднем похудела за 2 года на 20 кг), ссылаясь на снижение аппетита, отказывалась участвовать в приготовлении домашней пищи, отмечая у себя общую слабость и нарушение памяти («забыла все рецепты знакомых блюд»). В связи с вышеуказанными жалобами была проконсультирована неврологом, выставлен диагноз «Хроническая ишемия головного мозга II степени, астеноневротический синдром». Назначенные больной сосудистые, ноотропные, нейрометаболические и витаминные препараты не дали ожидаемого положительного эффекта. Врачи-интернисты расценили состояние пациентки как результат заболевания сердечно-сосудистой системы и хронической ишемии головного мозга, не выходящей за возрастные рамки.

Поскольку больная продолжала предъявлять жалобы на головные боли, ощущение «кома в горле», боли в нижних конечностях, неустойчивость при ходьбе, неврологом была направлена на консультацию к психиатру по месту жительства. Для верификации диагноза

пациентка была направлена на стационарное дообследование и лечение с предварительным диагнозом «Тревожные и истерические проявления в рамках астено-депрессивного расстройства у личности с отдельными акцентуированными чертами характера».

В условиях психотерапевтического отделения ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая психиатрическая больница №2» больная М. была осмотрена психиатром, психотерапевтом, ей было проведено индивидуально-психологическое исследование. Выявлен легкий уровень депрессии на фоне снижения памяти, внимания, интеллектуального уровня, что не могло в полной мере объяснить тяжесть состояния больной. Также выяснено, что наследственность у пациентки психопатологически не отягощена, достоверная информация о генетических заболеваниях родственников отсутствовала. Пациентка проживает совместно с сыном и его семьей, отношения в семье хорошие. У пациентки образование 8 классов. В отделении психиатром было назначено лечение антидепрессантом (ингибитор обратного захвата серотонина) и транквилизатором.

Пациентка была проконсультирована терапевтом, выставлен диагноз «Гипертоническая болезнь 3 ст. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. Ишемическая болезнь сердца. Кардиосклероз. Функциональный класс 2. Хроническая сердечная недостаточность 1 ст.», даны рекомендации.

Кроме того, пациентка была осмотрена неврологами, в неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы – зрачки D=S, глазные щели D=S, фотореакция сохранена с обеих сторон; с трудом следит за молоточком (не до конца понимает задание); снижена реакция на конвергенцию с обеих сторон; ограничены движения глазных яблок вверх (парез взора вверх); горизонтальный мелкоамплитудный нистагм, более выраженный при взгляде вправо; поля зрения при ориентировочном исследовании не ограничены; сглажена правая носогубная складка; глотание, фонация явно не нарушены; язык – по средней линии. Объем движений в конечностях уменьшен, скорость движений в конечностях замедлена (олигокинезия). При верхней пробе Барре – удерживает позу конечностей. При нижней пробе Барре – удерживает позу конечностей. Сила мышц конечностей удовлетворительная. Мышечный тонус патологически не изменен. Сухожильные рефлексы с рук и с ног D>S, повышенные с расширением рефлексогенных зон. Подошвенные рефлексы сохранены. Адиадохокинез. Координаторные пробы: пальценосовую пробу выполняет неуверенно, с мимопопаданием и легким интенционным тремором, больше справа, пяточколенную пробу выполняет неуверенно, с мимопопаданием и выраженным интенционным тремором, больше справа. В простой позе Ромберга – выраженное покачивание с резким отклонением вправо (астазия). Походка корково-мозжечково-атактическая (пациентка вынуждена держаться за опору), абазия. Чувствительность сохранена. Менингеальные симптомы отсутствуют. Функции тазовых органов не нарушены.

МРТ головного мозга пациентки М. Стрелками указаны признаки выраженной атрофии моста, мозжечка, коры больших полушарий.
MRI of the brain of patient M. Arrows indicate signs of severe atrophy of the bridge, cerebellum, cerebral cortex.



С целью верификации диагноза была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием (см. рисунок). Заключение: справа в юстакортикальных слоях единичный точечный очаг с гиперинтенсивным сигналом в T2 и Flair режимах, патологического накопления контраста нет, расширение желудочковой системы (вентрикулодилатация) и субарахноидальных пространств больших полушарий, резкое уменьшение в объеме полушарий мозжечка, моста, расширение субарахноидальных пространств в коре мозжечка.

Учитывая жалобы пациентки и ее родственников (общая слабость, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, безынициативность, пассивность, уменьшение интереса к событиям, происходящим в жизни семьи, неустойчивость и падения при ходьбе без потери сознания, агорафобия, нарушение равновесия и координации движений в конечностях, изменение речи, нарушение аппетита, прогрессирующее похудание), анамнестические сведения (поздний дебют расстройств – в 65 лет, изменения в поведении пациентки, нарастающая социально-бытовая дезадаптация), данные психолого-психиатрического осмотра (легкий уро-

вень депрессии на фоне снижения памяти, внимания, интеллектуального уровня, значительные затруднения в понимании, как выполнять задания) и неврологического статуса (мультисистемная очаговая симптоматика – глазодвигательные нарушения, экстрапирамидная олиго- и гипокинезия, двусторонняя пирамидная недостаточность, корково-мозжечковые расстройства координации движений, равновесия, ходьбы), показатели МРТ головного мозга (атрофия моста, мозжечка, коры и вещества больших полушарий головного мозга), отсутствие эффекта от лечения неврологическими и психотерапевтическими препаратами, был выставлен вероятный клинический диагноз: наследственная спиноцереbellарная атаксия неуточненного типа (поздняя мозжечковая атаксия, оливопонтocerebellарная атрофия).

Однако от проведения дальнейшего генетического подтверждения диагноза семья пациентки отказалась.

Заключение

Таким образом, на основании представленного клинического случая, можно сделать вывод о том, что ранняя диагностика клинических проявлений ОПСА крайне затруднительна, поскольку может возникать в пожилом возрасте, когда пациенты имеют большой спектр возрастных сосудистых изменений вещества головного мозга, когнитивное снижение, аффективные наложения, которые маскируют истинную картину болезни. Однако следует учитывать, что в пожилом возрасте в большей степени характерна вестибулярная и/или корковая атаксия, а вот появление мозжечкового характера расстройств равновесия и координации у пациента, не злоупотребляющего алкоголем, должно, безусловно, настораживать врача. Появление признаков значительного когнитивного снижения у пациентов без злокачественной гипертензии, атеросклероза и других фоновых заболеваний пожилого возраста требует исключения сосудистого и дегенеративного генеза расстройств. В данном описанном случае сочетание мозжечковой атаксии и деменции стало ядром клиники нейродегенеративного процесса, подтвержденного нейровизуализацией головного мозга, исключив конверсионный характер нарушений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Головкин В.И., Ефимов И.М., Шавуров В.А., Сагян А.С. Оливопонтocerebellарная атрофия. Дегенерация и воспаление. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10 (1): 81–5. DOI: 10.17816/mechnikov201810181-85
 Golovkin VI, Yefimov IM, Shavurov VA, Sagiyan AS. Olivopontocerebellar Atrophy. Degeneration and inflammation. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2018; 10 (1): 81–5. DOI: 10.17816/mechnikov201810181-85 (in Russian).
2. Субботина О.П., Гаврилова Е.А. Клинический случай оливопонтocerebellарной формы мультисистемной атрофии. Давиденковские чтения. СПб., 2017. С. 348–50.
3. Головкин В.И., Кириллова С.Ф., Герайханова Г.Ш. «Доброкачественный» вариант мультисистемной атрофии (МСА). Редкие клинические случаи в госпитальной практике. СПб., 2016.
 Golovkin VI, Kirillova SF, Gerajhanova GSh. A "benign" variant of multisystem atrophy (MSA). Rare clinical cases in hospital practice. Saint Petersburg; 2016 (in Russian).
4. Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology. 2008; 71 (9): 670–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15

5. Мультисистемная атрофия. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. Multisystem atrophy. Extrapyramidal disorders. Ed. V.N. Shtok, I.A. Ivanova-Smolenskaya, O.S. Levin. Moscow: MEDpress-inform, 2002 (in Russian).
6. Курушина О.В., Мирошникова В.В., Кривоножкина П.С. Медицинская генетика. Волгоград, 2021. Kurushina OV, Miroshnikova VV, Krivonozhkina PS. Medical genetics. Volgograd, 2021 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Курушина Ольга Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Email: ovkurushina@mail; ORCID: 0000-0003-4364-0123

Кривоножкина Полина Станиславовна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Email: polina.krivonozhkina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2657-155X

Мирошникова Валентина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Email: marenich1962@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2537-838X

Черная Наталья Александровна – канд. мед. наук, старший преподаватель каф. психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Email: chernaya_05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8223-8888

Поступила в редакцию: 20.09.2023

Поступила после рецензирования: 25.09.2023

Принята к публикации: 28.09.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Kurushina – Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. Email: ovkurushina@mail; ORCID: 0000-0003-4364-0123

Polina S. Krivonozhkina – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. Email: polina.krivonozhkina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2657-155X

Valentina V. Miroshnikova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. Email: marenich1962@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2537-838X

Natalia A. Chernaya – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. Email: chernaya_05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8223-8888

Received: 20.09.2023

Revised: 25.09.2023

Accepted: 28.09.2023



Возможности применения гастроэнтеропротектора ребамипида для повышения безопасности антитромботической терапии

Н.М. Воробьева✉, И.П. Малая, В.Д. Закиев, О.Н. Ткачёва

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

✉natalyavorobjeva@mail.ru

Аннотация

Антитромботические препараты (антиагреганты и антикоагулянты) широко применяются в кардиологической практике для первичной и вторичной профилактики тромботических/тромбоэмболических осложнений, но их использование сопряжено с повышением риска геморрагических осложнений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений. Исследования с применением капсульной видеоскопии показали, что повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой оболочкой верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, а распространяется также и на нижний отдел, затрагивая тонкий и толстый кишечник. Поэтому для защиты слизистой желудочно-кишечного тракта и профилактики желудочно-кишечных кровотечений разумно использовать ребамипид – уникальный препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Он реализует свои эффекты на всех трех структурных уровнях слизистой оболочки на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, а его эффективность и безопасность были подтверждены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова: антиагреганты, антикоагулянты, желудочно-кишечные кровотечения, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, гастроэнтеропротектор, ребамипид, ингибиторы протонной помпы.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Ткачёва О.Н. Возможности применения гастроэнтеропротектора ребамипида для повышения безопасности антитромботической терапии. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 51–56.

DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00271

Review

The possibility of using gastroenteroprotector rebamipide to improve the antithrombotic therapy safety

Natalya M. Vorobyeva✉, Irina P. Malaya, Vadim D. Zakiev, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

✉natalyavorobjeva@mail.ru

Abstract

Antithrombotic drugs (antiplatelet agents and anticoagulants) are widely used in cardiological practice for primary and secondary prevention of thrombotic/thromboembolic complications, however, the use of such drugs is associated with the increased risk of hemorrhagic complications, including gastrointestinal hemorrhage. Assessment by video capsule endoscopy has shown that the damaging effects of antithrombotic drugs are not confined to the upper gastrointestinal mucosa, but also expand to the lower gastrointestinal tract, affecting small and large intestine. That is why it is reasonable to use rebamipide, the unique drug combining gastroprotective and enteroprotective effects, to protect gastrointestinal mucosa and prevent gastrointestinal hemorrhage. The drug exerts its effects at all three structural levels of the mucous membrane throughout the gastrointestinal tract; its efficacy and safety have been confirmed by multiple randomized clinical trials.

Key words: antiplatelet agents, anticoagulants, gastrointestinal hemorrhage, increased epithelial permeability syndrome, gastroenteroprotector, rebamipide, proton pump inhibitors.

For citation: Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Zakiev V.D., Tkacheva O.N. The possibility of using gastroenteroprotector rebamipide to improve the antithrombotic therapy safety. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 51–56 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00271

Применение антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов) для лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний является патогенетически обоснованным, позволяет значительно улучшить прогноз и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбоз стента, ишемический инсульт, сердечно-сосудистая смерть. В последнее время в связи с расширением показаний для антитромботической терапии существенно увеличилась доля пациен-

тов, получающих двойную (комбинация двух антиагрегантов или антиагреганта и антикоагулянта) или тройную (комбинация двух антиагрегантов и антикоагулянта) антитромботическую терапию.

Использование любых антитромботических препаратов может приводить к развитию кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, которые могут представлять угрозу для здоровья и жизни пациентов. По данным метаанализа [1] 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценили эф-

фективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов, принимавших АСК, риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) был в 2 раза выше [относительный риск (ОР) 2,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,61–2,66] по сравнению с лицами, получавшими плацебо. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [2], объединивший более 70 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, продемонстрировал, что по сравнению с варфарином применение пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК) увеличивает риск большого ЖКК на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55; $p=0,04$). При комбинации антитромботических препаратов риск ЖКК возрастает еще больше. Так, например, назначение АСК в сочетании с клопидогрелом повышает риск ЖКК почти в 4 раза (ОР 3,90; 95% ДИ 2,78–5,47), а с варфарином – в 6,5 раз (ОР 6,48; 95% ДИ 4,25–9,87) [3].

ЖКК в основном развиваются у пациентов с уже существующей патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или в качестве осложнения гастро- и энтеропатий, ассоциированных с приемом антиагрегантов и антикоагулянтов, т.е. возникновению ЖКК всегда предшествует повреждение слизистой оболочки ЖКТ.

Применение капсульной видеоэндоскопии показало, что повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой верхнего отдела ЖКТ, а распространяется также и на нижний отдел, затрагивая тонкий и толстый кишечник [4–7]. В одном из этих исследований [7] при помощи капсульной видеоэндоскопии ретроспективно оценили частоту, локализацию и характер поражения тонкого кишечника у пациентов с положительным результатом анализа кала на скрытую кровь или перенесших неясное ЖКК ($n=181$). Неясным считали ЖКК неизвестной этиологии, которое сохранялось или рецидивировало после исключения патологии ЖКТ при проведении эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии и рентгенологического исследования тонкого кишечника.

Эрозивно-язвенные поражения тонкого кишечника обнаружили у 45 (25%) человек, 27 (60%) из них получали низкие дозы АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП] (7 – только НПВП, 9 – только АСК, 9 – АСК + производное тиенопиридина, 2 – АСК + варфарин). Частота выявления эрозивно-язвенных поражений кишечника составила 64%, 75% и 80% у пациентов, принимавших только АСК, только НПВП и АСК + производное тиенопиридина соответственно. Эрозивные поражения наблюдали преимущественно у больных, получавших монотерапию АСК, а язвенные, напротив, чаще выявляли у лиц, принимавших НПВП. Однако при одновременном применении АСК и производного тиенопиридина возрастала доля язвенных поражений. Эрозии обнаруживали на всем протяжении тонкого кишечника, а язвы были локализованы в основном в подвздошной кишке. Данное исследование подтвердило, что применение АСК или

НПВП приводит к различным видам и локализации повреждений слизистой оболочки тонкого кишечника, а сочетанное использование АСК с другими антиагрегантами или антикоагулянтами может усиливать повреждающее действие на слизистую и приводить к более тяжелому поражению – язвам.

В соответствии с концепцией универсальной многоуровневой защиты [8], антиагреганты и антикоагулянты относятся к внутрипросветным экзогенным факторам агрессии, следствием воздействия которых на ЖКТ является не только повреждение слизистой оболочки с образованием эрозий и язв, но и повышение ее проницаемости для бактерий и токсических веществ за счет повреждения/разрушения плотных межклеточных контактов, в результате чего развивается субклиническое (низкоинтенсивное, вялотекущее) воспаление. Данное состояние получило название «синдром повышенной эпителиальной проницаемости» и в настоящее время рассматривается как один из базовых механизмов развития патологии человека [9].

Кардиологические пациенты, нуждающиеся в терапии антитромботическими препаратами, как правило, являются коморбидными и нередко имеют сопутствующую патологию со стороны ЖКТ. На это указывают результаты недавно опубликованного российского многоцентрового кросс-секционного одномоментного фармакоэпидемиологического исследования, в котором изучили частоту и структуру сопутствующих заболеваний ЖКТ у пациентов, получающих ПОАК [10]. В него ретроспективно включили 662 пациента (медиана возраста 70 лет; 47% мужчин) в 26 центрах (13 стационарных и 13 амбулаторных) 15 городов РФ. На основании анализа медицинской документации у них было описано 1099 сопутствующих заболеваний органов пищеварения, при этом ту или иную патологию ЖКТ имели более половины (62%) пациентов. Наиболее распространенными оказались заболевания желудка (55%), пищевода (34%), кишечника (32%), желчного пузыря и желчевыводящих путей (22%). Заболевания печени были выявлены у 11%, поджелудочной железы – у 8% больных. Указания на ЖКК в анамнезе имелись у 1,2% участников, а 38% обследуемых соответствовали критериям высокого риска развития ЖКК. Таким образом, в этой работе выявлена высокая частота сопутствующих заболеваний органов ЖКТ у пациентов, принимающих ПОАК, что подтверждает целесообразность обеспечения защиты слизистой оболочки ЖКТ с целью профилактики ЖКК.

Традиционно с целью защиты слизистой ЖКТ при приеме антиагрегантов (в частности, АСК) или НПВП используют ингибиторы протонной помпы (ИПП). В идеале их нужно назначать на тот же срок, что и АСК или НПВП, т.е. в большинстве случаев неопределенно долго. Однако при долгосрочном применении ИПП часто возникают нежелательные явления. Так, имеются данные [11], что у пациентов, длительно получающих ИПП, повышен риск развития некоторых хронических заболеваний и состояний: деменции (на 4–80%), пере-

ломов костей (на 30–400%), инфаркта миокарда (уровень риска не определен), инфекций (до 600%), дефицита микроэлементов (на 60–70%), дисбиоза кишечника (на 200–800%), хронических заболеваний почек (на 10–20%) и злокачественных опухолей ЖКТ (уровень риска не определен). Кроме того, в ряде исследований было установлено, что длительное применение ИПП ассоциируется с повышением риска смерти [12–14] и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) [13].

Принципиальным недостатком ИПП считается их неспособность предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, ассоциированные с приемом антиагрегантов и антикоагулянтов. Более того, как показали исследования [15–17], применение ИПП, напротив, повышает риск развития энтеропатии, может усиливать повреждения слизистой тонкого кишечника (особенно при совместном применении с НПВП) и даже провоцировать развитие кровотечений из нижнего отдела ЖКТ. Исследования [18–20] также продемонстрировали, что рутинное назначение ИПП всем пациентам, получающим антитромботическую терапию, нецелесообразно, поскольку ИПП снижают риск ЖКК только из верхнего отдела ЖКТ и только у пациентов с язвенной болезнью или ЖКК в анамнезе.

Известно, что с возрастом распространенность сердечно-сосудистых заболеваний значительно увеличи-

вается, поэтому антитромботические препараты по большей части принимают пациенты пожилого возраста, для которых характерен высокий риск не только тромботических осложнений, но и кровотечений. Риск развития нежелательных явлений при длительном применении ИПП у них также выше. При этом эксперты Российской ассоциации геронтологов и гериатров считают, что потенциальный вред ИПП при назначении пожилым пациентам нельзя считать незначительным, и в последние годы все больше внимания уделяют депрескрайбину (депрескрайбинг – это плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема лекарственного средства, которое потенциально может причинить вред пациенту и/или не приносит ему пользы) ИПП у пожилых пациентов [21]. В 2019 г. в Российском геронтологическом научно-клиническом центре был разработан проект национальных рекомендаций «Алгоритм депрескрайбинга ингибиторов протонной помпы для больных пожилого и старческого возраста (документ размещен на сайте центра в разделе «Клинические рекомендации и методические материалы»). По мнению экспертов, у ряда пожилых пациентов ИПП могут быть безопасно отменены.

Принимая во внимание недостатки ИПП, а также учитывая необходимость защиты не только верхнего, но и нижнего отдела ЖКТ, представляется разумным

выбор для этой цели препарата, сочетающего свойства гастро- и энтеропротектора. Таким препаратом является ребамипид, разработанный и синтезированный в Японии более 30 лет назад. В нашей стране он доступен под коммерческим названием «Ребагит» (ПРО.МЕД.ЦС Прага а. о., Чешская Республика). Его гастропротективный эффект обусловлен стимуляцией синтеза простагландина E_2 в слизистой желудка и простагландинов E_2 и I_2 в содержимом желудочного сока, а энтеропротективное действие связано с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций. Особого внимания заслуживает тот факт, что ребамипид реализует свои эффекты на всех трех структурных уровнях слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ. Так, на первом уровне (слизь, покрывающая эпителий) ребамипид стимулирует восстановление слизистого слоя; на втором (клетки эпителия) – регенерирует эпителиоциты, «сшивает» нарушенные контакты между ними; на третьем (нервно-мышечный слой под эпителием, обеспечивающий кровоснабжение слизистой) – улучшает кровоснабжение, способствуя регенерации эпителия, и регулирует воспалительный ответ.

Эффективность ребамипида в отношении заживления эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе ассоциированных с применением антиагрегантов и антикоагулянтов, была продемонстрирована во многих исследованиях. В некоторых из них [22–24] ребамипид применяли у пациентов, получающих двойную антитромботическую терапию. Например, в одном из РКИ [23] продемонстрирована эффективность ребамипида в предотвращении пептических язв желудка диаметром ≥ 5 мм у пациентов, получавших двойную антитромботическую терапию на протяжении ≥ 1 года, а в экспериментальном исследовании [24] выявлена способность ребамипида предотвращать желудочное кровотечение, индуцированное воздействием на слизистую желудка крыс АСК в сочетании с клопидогрелом, которая не уступала другим антисекреторным препаратам.

В 2021 г. были опубликованы результаты сетевого метаанализа [25], в который включили 10 РКИ с участием 503 здоровых добровольцев. Целью метаанализа являлась оценка эффективности и безопасности 11 лекарственных препаратов, применяемых для предотвращения АСК-индуцированной гастропатии (омепразол, лансопразол, рабепразол, фамотидин, геранилгеранилацетон, мизопростол, ранитидин в комбинации с висмута цитратом, чили, фосфатидилхолиновый комплекс, омепразол в сочетании с ребамипидом, плацебо). В одном исследовании комбинацию омепразола с ребамипидом сравнивали с монотерапией омепразолом, во всех остальных РКИ гастропротекторы сравнивали с плацебо. Количество участников в одном исследовании

варьировало от 20 до 181 (в среднем 50). Длительность лечения составила менее 14 дней у 80% обследуемых. Качество доказательств отобранных для метаанализа РКИ было расценено как умеренное или высокое. По результатам метаанализа комбинация омепразола с ребамипидом превосходила по эффективности другие гастропротекторы, на втором месте – комбинация ранитидина с висмута цитратом, на третьем – монотерапия омепразолом. Наименее эффективными видами лечения оказались геранилгеранилацетон и плацебо. Следует подчеркнуть, что ни в одном из РКИ не оценивали монотерапию ребамипидом.

Эффективность ребамипида для предотвращения и лечения АСК-индуцированной энтеропатии установлена в нескольких РКИ [26–29]; в каждом из них ребамипид сравнивали с плацебо. В одном из РКИ [29] для лечения АСК-индуцированной энтеропатии умеренной и тяжелой степени использовали тройную дозу ребамипида (300 мг 3 раза в день) на протяжении 8 нед. На фоне лечения ребамипидом отмечено уменьшение количества и степени тяжести повреждений слизистой оболочки кишечника, а также подтверждена безопасность тройной дозы ребамипида.

По данным метаанализа 15 РКИ [30], по сравнению с плацебо ребамипид является более эффективным средством для заживления эрозий и язв и при НПВП-индуцированной энтеропатии (отношение шансов 2,70; 95% ДИ 1,02–7,16; $p=0,045$).

Еще в одном российском РКИ [31] изучили энтеропротективные свойства ребамипида у 60 пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Оценивали тяжесть симптомов, состояние кишечного барьера, состав и функцию кишечной микробиоты. Пациентов рандомизировали в 3 группы: тримебутина, ребамипида и комбинации тримебутина с ребамипидом. Длительность лечения составила 2 мес. Было показано, что ребамипид улучшает состояние кишечного барьера, что приводит к снижению тяжести повреждения энтероцитов и выраженности воспалительных реакций. Важно отметить, что уровень зонулина (маркера повышенной кишечной проницаемости) в крови снизился только в группе ребамипида. При этом эффективность ребамипида оказалась эквивалентной или превосходящей таковую тримебутина, а комбинированная терапия ребамипидом и тримебутином не обладала преимуществами по сравнению с монотерапией ребамипидом.

Если при использовании АСК или НПВП целесообразность назначения гастропротекторов с целью защиты слизистой ЖКТ и профилактики ЖКК сомнений не вызывает, то у пациентов, получающих антикоагулянты, эта стратегия не столь очевидна и бесспорна, поскольку ПОАК не обладают ulcerогенным действием, а риск ЖКК при их применении ниже, чем при лечении АСК. Результаты уже упоминавшегося выше российского исследования [10], в котором изучили частоту и структуру заболеваний ЖКТ у пациентов, получающих ПОАК, подтверждают, что частота назначения гастро-

протекторов таким пациентам невысока, что не обеспечивает в полной мере профилактику ЖКК.

В этом исследовании [32] участвовали 662 пациента (медиана возраста 70 лет; 47% мужчин), из которых 65% на момент включения уже принимали ПОАК, а 35% больных ПОАК были назначены впервые. Половина пациентов (50%) получали ривароксабан, 35% – аписабан и 15% – дабигатрана этексилат. Подавляющее большинство (86,6%) участников получали монотерапию ПОАК; 10,6% – двойную антитромботическую терапию (ПОАК + антиагрегант); 2,8% – тройную (ПОАК + 2 антиагреганта). Гастропротекторы были назначены 57,1% пациентов, из них 89% получали монотерапию и 11% – комбинированную терапию. Среди гастропротекторов на первом месте по частоте назначения были ИПП (94%), на втором – ребамипид (23%). Среди пациентов, получавших монотерапию ПОАК, частота назначения гастропротекторов составила 54%, двойную антитромботическую терапию – 70%, тройную – 90%.

Поскольку антикоагулянты обычно назначают на длительный срок, а гастропротекторы получают далеко не все нуждающиеся в них пациенты, проблема обеспечения безопасности лечения становится очень актуальной и все чаще привлекает к себе внимание экспертов. Так, в декабре 2021 г. в нашей стране был опубликован согласительный документ «Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагу-

лянты» [33]. В нем сформулированы критерии высокого риска ЖКК, обоснована необходимость защиты слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема антикоагулянтов, предложен алгоритм оценки риска ЖКК и выбора гастроэнтеропротективной терапии. Логическим продолжением данного документа являются Алгоритмы диагностики и лечения «Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты» [34] для практикующих врачей, в которых кратко представлены основные положения документа и рекомендации экспертов.

В качестве средств профилактики ЖКК эксперты рассматривают препараты из группы ИПП и ребамипид, при этом ИПП следует применять в сочетании с ребамипидом в течение как минимум 3 мес, в последующем необходимо рассмотреть возможность перехода на прием ИПП в поддерживающей дозе и далее по требованию, ребамипид же должен применяться на протяжении всего периода антикоагулянтной терапии, т.е. в реальной клинической практике, как правило, неопределенно долго. Помимо этого, эксперты считают, что с точки зрения минимизации риска ЖКК приоритетным ПОАК является аписабан и рекомендуют рассматривать его в качестве препарата первого выбора при наличии у пациента соответствующих показаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 897–908. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ.* 2007; 177 (4): 347–51. DOI: 10.1503/cmaj.070186
- Gao F, Chen X, Zhang J. Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 1582590. DOI: 10.1155/2019/1582590
- Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2019; 64 (1): 15–24. DOI: 10.1007/s10620-018-5292-0
- Watanabe T, Sugimori S, Kameda N et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6 (11): 1279–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
- Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (36): 13133–8. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.13133
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
- Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovasc Ther Prevention.* 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
- Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovasc Ther Prevention.* 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).
- Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. Терапия. 2022; 8 (10): 152–61. DOI: 10.18565/therapy.2022.10.152-161
- Ostroumova OD, Orlova IY, Kochetkov AI et al. Structure of concomitant digestive diseases in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Therapy.* 2022; 8 (10): 152–61. DOI: 10.18565/therapy.2022.10.152-161 (in Russian).
- Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017; 152 (4): 706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
- Xie Y, Bowe B, Li T et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017; 7 (6): e015735. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015735
- Shirayev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* 2018; 27 (4): 443–50. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.020
- Maggio M, Corsonello A, Ceda GP et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (7): 518–23. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2851
- Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018; 34 (3): 175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427

16. Washio E, Esaki M, Maehata Y et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14 (6): 809–15.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022
17. Chen WC, Lin KH, Huang YT et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. Aliment Pharmacol Ther. 2017; 45 (12): 1542–50. DOI: 10.1111/apt.14079
18. Chan EW, Lau WC, Leung WK et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. Gastroenterology. 2015; 149 (3): 586–95.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.002
19. Maruyama K, Yamamoto T, Aoyagi H et al. Difference between the Upper and the Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonvitamin K Oral Anticoagulants. Biomed Res Int. 2018; 2018: 7123607. DOI: 10.1155/2018/7123607
20. Youn SH, Lim H, Ju Y et al. Effect of gastroprotective agents on upper gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. Scand J Gastroenterol. 2018; 53 (12): 1490–5. DOI: 10.1080/00365521.2018.1541478
21. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая фармакология и терапия. 2019; 28 (1): 70–4. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74
Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotoskaya YuV et al. Deprescribing of proton pump inhibitors in elderly and senile patients. Clin Pharmacology Therapy. 2019; 28 (1): 70–4. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74 (in Russian).
22. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. Dig Dis Sci. 2014; 59 (8): 1885–90. DOI: 10.1007/s10620-014-3108-4
23. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerknimitr R et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. J Gastroenterol Hepatol. 2019; 34 (9): 1517–22. DOI: 10.1111/jgh.14671
24. Takeuchi K, Takayama S, Hashimoto E et al. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29 (Suppl. 4): 37–46. DOI: 10.1111/jgh.12774
25. Zhang WT, Wang MR, Hua GD et al. Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2021; 12: 730681. DOI: 10.3389/fphar.2021.730681
26. Nishida U, Kato M, Nishida M et al. Evaluation of small bowel blood flow in healthy subjects receiving low-dose aspirin. World J Gastroenterol. 2011; 17 (2): 226–30. DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.226
27. Mizukami K, Murakami K, Abe T et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. World J Gastroenterol. 2011; 17 (46): 5117–22. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5117
28. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. J Gastroenterol. 2014; 49 (2): 239–44. DOI: 10.1007/s00535-013-0805-2
29. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of High-Dose Rebamipide Treatment for Low-Dose Aspirin Induced Moderate-to-Severe Small Intestinal Damage. PLoS One. 2015; 10 (4): e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
30. Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2013; 58 (7): 1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
31. Kovaleva A, Poluektova E, Maslennikov R et al. Effect of Rebamipide on the Intestinal Barrier, Gut Microbiota Structure and Function, and Symptom Severity Associated with Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Overlap: A Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2023; 12 (18): 6064. DOI: 10.3390/jcm12186064
32. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура назначения лекарственных препаратов гастропротективного действия у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. Фарматека. 2022; 29 (13): 62–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.62-69
Ostroumova OD, Orlova IY, Kochetkov AI et al. Structure of prescribing gastroprotective drugs in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. Therapy. 2022; 8 (10): 152–61. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.62-69 (in Russian).
33. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Терапия, 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23-41
Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. Therapy, 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23-41 (in Russian).
34. Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Алгоритмы диагностики и лечения. Терапия, 2022; 5 (приложение): 150–163.
Reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. Algorithms of diagnostic and treatment. Therapy, 2022; 5 (supplement): 150–163. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6021-7864

Малая Ирина Павловна – канд. мед. наук, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5964-5725

Закеев Вадим Дмитриевич – мл. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: zakiev_vd@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Ткачёва Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., директор, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X

Поступила в редакцию: 03.10.2023

Поступила после рецензирования: 04.10.2023

Принята к публикации: 05.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya M. Vorobyeva – Dr. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6021-7864

Irina P. Malaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5964-5725

Vadim D. Zakiev – Res. Assist., Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: zakiev_vd@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Olga N. Tkacheva – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X

Received: 03.10.2023

Revised: 04.10.2023

Accepted: 05.10.2023



Неврологические маски дебюта инсулинопотребного диабета у коморбидного пациента в практике терапевта

М.В. Лебедева✉, В.Д. Бекетов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉marinaamica@mail.ru

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение дебюта панкреатогенного сахарного диабета с неврологических проявлений. Показаны трудности контроля гликемии, важность самоконтроля показателей гликемии пациентом. Приведено патогенетическое обоснование высокого риска гипогликемических состояний у пациентов с панкреатогенным сахарным диабетом.

Ключевые слова: панкреатогенный сахарный диабет, гипогликемия, контроль гликемии.

Для цитирования: Лебедева М.В., Бекетов В.Д. Неврологические маски дебюта инсулинопотребного диабета у коморбидного пациента в практике терапевта. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 57–61. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00272

Neurological masks of the onset of insulin-requiring diabetes in a comorbid patient in the practice of a general practitioner

Marina V. Lebedeva✉, Vladimir D. Beketov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉marinaamica@mail.ru

Abstract

A clinical observation of the onset of pancreatogenic diabetes mellitus with neurological manifestations is presented. Difficulties in glycemic control, the importance of self-monitoring of glycemic indicators by the patient are shown. Pathological substantiation of the high risk of hypoglycemic conditions in patients with pancreatogenic diabetes mellitus is given.

Key words: pancreatogenic diabetes mellitus, hypoglycemia, glycemic control.

For citation: Lebedeva M.V., Beketov V.D. Neurological masks of the onset of insulin-requiring diabetes in a comorbid patient in the practice of a general practitioner. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 57–61 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00272

Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), высокая частота его осложнений сравнимы с неинфекционной эпидемией [1]. По данным отечественных ученых, средняя распространенность СД 1-го типа (СД 1) составляет 174,4 на 100 тыс. населения, СД 2 – 2885,7 на 100 тыс., других типов СД – 61,2 на 100 тыс. населения. Так, с 2000 г. численность пациентов с СД выросла в Российской Федерации более чем в 2 раза [2]. Актуальна проблема несвоевременной первичной диагностики нарушений углеводного обмена. По данным национального эпидемиологического исследования NATION, включившего более 26 тыс. человек в 63 субъектах, доля не выявленного СД 2-го типа (СД 2) в РФ в среднем составляет 54%. Согласно Федерального регистра СД на 01.01.2022 на диспансерном учете состояли 4,9 млн человек (3,34% населения), из них 92,3% (4,5 млн) – СД 2, 5,6% (272 тыс.) – СД 1 (из них взрослых – 226 тыс.) [3]. Следовательно, среди больных СД существует высокий риск развития макро- и микрососудистых осложнений, нейропатий, определяющий значительный вклад в их смертность и инвалидизацию [1]. Это требует консолидации усилий органов здравоохра-

нения и настороженности в отношении выявления нарушения обмена углеводов, учета разнообразных клинических проявлений СД.

Как видно из приведенных статистических данных, распространенность СД 1 среди взрослого населения значительно ниже СД 2. Тем не менее отмечается увеличение заболеваемости инсулинзависимыми формами диабета и среди лиц старше 18 лет.

СД 1 развивается при наличии генетической предрасположенности, для реализации которой необходимы факторы внешней среды, выступающие в роли триггера аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы [1]. Триггерами могут являться как инфекционные, так и неинфекционные факторы [1–3]. Среди инфекционных выделяют энтеровирусы, ретровирусы. Среди неинфекционных лидируют диетические агенты – глютен, соя; коровье молоко (вскармливание), глюкоза; насыщенные жиры, антиоксиданты, тяжелые металлы, нитриты/нитраты, вещества, токсичные для β -клеток, психосоциальные травмирующие факторы (стресс), ультрафиолетовая радиация. У большинства лиц изменение в секреции инсулина и толерантности к глюкозе

происходят в течение от одного до трех месяцев после обнаружения островковых антител. После того как критическая масса β -клеток разрушена, происходит манифестация заболевания. Нередко клинический дебют СД 1 констатируется после «скрытой фазы», которая длится от нескольких месяцев до многих лет, которую у лиц с генетической предрасположенностью и несколькими видами антител рассматривают как бессимптомный СД 1 [1].

Среди основных механизмов триггерных факторов обсуждаются следующие: активация поликлональных лимфоцитов (например, инфекционными агентами); молекулярная мимикрия – идентичность участков белковых последовательностей инфекционного или химического агента и аутоантигенов; повышенная иммуногенность, индуцирующая иммунный ответ. Указанные механизмы в итоге запускают развитие аутоиммунных процессов, а также приводят к продукции различных аутоантител, наиболее значимыми из которых являются аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA), островковым клеткам β , инсулину, тирозинфосфатаза-подобному белку, транспортеру цинка [1]. Среди возможных токсических воздействий на поджелудочную железу особо выделяют хронический панкреатит в виду стойкого некорректного употребления алкоголя, который, в свою очередь, ассоциирован с развитием панкреатогенного СД, имеющего в международной классификации обозначение СД 3с типа [4, 5].

Исходя из вышесказанного, очевидно, что врач любой специальности встречается в своей практике с пациентами СД 1, а значит, важна настороженность и в плане выявления дебюта этой патологии, который может протекать под различными «клиническими масками», среди которых нередки и неврологические [1, 4, 5].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Д., 57 лет, ветеринарный хирург, поступил в общетерапевтическую клинику в связи с выраженной слабостью, одышкой при умеренной физической нагрузке, усилением продуктивного кашля, повторными судорогами в икроножных мышцах во время сна, парестезиями в нижних конечностях, умеренными полиурией и полидипсией. Пациент имел длительный стаж интенсивного курения табака. Подтвержден диагноз хронической обструктивной болезни легких средней тяжести вне обострения, дыхательной недостаточности I степени (сатурация кислорода методом пульсоксиметрии 94–95%). Обращено внимание на наличие астении, существенное снижение периферической чувствительности в обеих голених, стопах. Невролог констатировал наличие диффузной смешанной (сенсорно-моторной) нейропатии, астенического синдрома, поддержал подозрение лечащего врача о высоко вероятном дебюте СД. Пациент сообщил о злоупотреблении алкоголем в течение 18 лет, почти ежедневном употреблении крепких напитков последние 7 лет. В возрасте 43 лет он перенес панкреонекроз. В тестах крови выявлена значительная гипергликемия – 29,5 ммоль/л, pH – 7,43, гипонатриемия, в моче – кетонурия, повышение альбумина. Луче-

вые и лабораторные исследования позволили констатировать хронический панкреатит, формирование цирроза печени без признаков декомпенсации. Эндокринолог подтвердил впервые диагностированный панкреатогенный СД. При повторном осмотре неврологом с проведением оценки периферической чувствительности подтверждена нейропатия смешанного генеза: диабетическая и токсическая дистального типа, сенсорной симметричной формы. Результаты компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием свидетельствовали о наличии хронического калькулезного кальцинирующего панкреатита, вирусного гепатита, вирусного гепатита. Были отмечены множественные инкапсулированные жидкостные скопления в парапанкреатическом пространстве на протяжении всей железы, в области сальниковой сумки. Описанная картина трактовалась как постнекротические псевдокисты, т.е. следствие перенесенного 15 лет назад деструктивного панкреатита. Поражение печени выражалось в умеренно выраженном ее стеатозе, умеренном расширении портальных вен без наличия порто-кавальных анастомозов, что трактовалось гепатологом как формирование цирроза печени токсической этиологии, так как маркеры других наиболее распространенных гепатопатий, включая вирусные, аутоиммунные, были отрицательными.

Сформулирован клинический диагноз: сахарный диабет 1-го типа вследствие декомпенсированного хронического панкреатита, диабетическая нефропатия, диабетическая нейропатия дистального типа, сенсорная симметричная форма. Сочетанная патология: артериальная гипертензия очень высокого сердечно-сосудистого риска. Хронический панкреатит. Цирроз печени токсической этиологии в стадии компенсации.

Начата терапия инсулином, проведена дезинтоксикация, коррекция электролитов. Следует отметить, что пациент ежегодно проходил плановые медицинские осмотры, последний – за 5 мес до госпитализации. Нарушений углеводного обмена выявлено не было. Вместе с тем при обращении к терапевту по месту жительства за год до госпитализации было обращено внимание на повышение общего холестерина, гипергликемию, которые пациент объяснил сдачей крови после позднего обильного ужина накануне. С учетом длительно существующей медикаментозно контролируемой артериальной гипертензии проведен расчет общего десятилетнего фатального риска сердечно-сосудистых осложнений, который составил 26%, что соответствовало высокому уровню, назначена терапия блокаторами рецепторов к ангиотензину и антагонистами кальциевых каналов.

В течение госпитализации пациенту была подобрана инсулинотерапия и предложено выбрать глюкометр с учетом того, что лечение СД 1 предусматривает комплексный подход: инсулинотерапию, самоконтроль гликемии и обучение принципам управления заболеванием. В настоящее время для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять глюкометры,

предназначенные для персонального использования, в том числе с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, а также передающие данные об уровне глюкозы на смартфон, откуда они могут быть использованы для удаленного мониторинга. Это особенно важно в начале инсулинотерапии, когда пациент фактически адаптируется к новым условиям жизни. Будучи активным пользователем различных электронных устройств, практикующим ветеринарным врачом, пациент выбрал глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One) с целью иметь возможность дистанционного общения с лечащим эндокринологом, так как в течение первой недели амбулаторного наблюдения после выписки из стационара у него отмечались существенные колебания гликемии натощак от 4,0 до 16,2 ммоль/л. Пациента привлекли также факты наличия в выбранном им глюкометре технологии «Второй шанс», позволяющей ему повторно измерить уровень глюкозы при помощи той же полоски, если первого образца крови оказалось недостаточно (в течение одной минуты можно дополнительно нанести кровь на тест-полоску), легко читаемый дисплей с ночной подсветкой, надежность работы прибора в широких климатических условиях (жара, повышенная влажность). Лечащий врач поддержал выбор пациента, так как данная модель глюкометра выполняет коррекцию результата с учетом уровня гематокрита, обладает мультимпульсной технологией, которая сканирует каплю крови несколько раз и выдает более точный результат, что было принципиально важно в данной клинической ситуации. Более того, больному было предложено начать пользоваться мобильным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes) для составления отчета динамики показателей. Действительно, у глюкометра Контур Плюс Уан много полезных опций, в том числе, функция «Умная подсветка», которая упрощает интерпретацию результатов с первого взгляда и показывает, находится ли уровень глюкозы в пределах, выше или ниже целевого диапазона. Важно также, что доступна беспроводная передача данных через Bluetooth в мобильное приложение Контур Диабитис, установленное на смартфоне. Приложение автоматически представляет результаты измерений уровня глюкозы в простом и удобном для просмотра виде. Пациент может добавлять информацию к показаниям глюкозы крови в приложении Контур Диабитис количество и качественный состав употребляемых продуктов питания, физическая нагрузка, лекарственные препараты, примечания или фотографии. Последний факт особенно интересен в ситуациях, требующих минимизации контактов с окружающими для снижения риска инфицирования, например в сезоны вспышек респираторных инфекций, при удаленном пребывании пациентов.

Несколько раз в течение 2 мес после госпитализации пациент испытал эпизоды гипогликемии (3,1 и 2,7 ммоль/л), зафиксированные им самостоятельно при использовании глюкометра Контур Плюс Уан, которые сопровождались выраженной слабостью, потливостью, общим тремором. Употребление фруктового сока, са-

хара позволило относительно быстро скорректировать уровень глюкозы в крови и проконтролировать ее уровень повторными измерениями. Проанализировав указанные эпизоды с лечащим врачом, пациент отрегулировал объем физической нагрузки и приемы пищи с учетом жаркого времени года. Убедившись в сложности контроля гликемии, пациент воспользовался приложением Контур Диабитис [6], что позволило лечащему врачу, проанализировав эпизоды критических уровней гликемии, дать больному конкретные рекомендации для коррекции и предотвращения подобных состояний, в том числе оптимизации приема препаратов пищеварительных ферментов, витаминов группы В, D. Последующее наблюдение в течение месяца показало отсутствие эпизодов выраженной гипогликемии, однако частота случаев гипергликемии была высокой, и пациенту пришлось дополнительно обратиться к врачу. Через 3 мес терапии пациент отметил существенное уменьшение астении, проявлений периферической нейропатии, смог вернуться к практике. Очередной неврологический осмотр подтвердил отсутствие отрицательной динамики в статусе пациента. Были даны рекомендации для поддержания отказа от употребления алкоголя.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение отражает, по-видимому, нередкое проявление дебюта СД 1 панкреатогенного генеза под клинической «маской» периферической нейропатии [4, 7, 8]. Несомненно, что сочетание характерных для стойкой и выраженной гипергликемии полидипсии и полиурии наряду с периферической нейропатией и общей астенией позволили врачу-терапевту с большой долей вероятности заподозрить у пациента СД с проявлениями нейропатии. Однако анамнез некорректного употребления алкоголя с наличием формирующегося цирроза печени мог направить диагностический поиск по пути исключения токсической этиологии нейропатии и астении в результате хронической интоксикации. Тщательный осмотр пациента, анализ коморбидных состояний, своевременное обращение за консультацией к неврологу позволили выявить не только дебют СД 1, но и наличие его осложнений, в том числе со стороны нервной системы. По данным Г.А. Батрак, у 15% пациентов с панкреатогенным диабетом отмечаются жалобы на боли и онемение в нижних конечностях, а в качестве осложнений диабетическая полинейропатия выявлена у 90% [7]. Также особенностью приведенного нами клинического наблюдения является отсутствие гипергликемической комы, несмотря на высокий уровень гликемии. Следует отметить, что при оценке структуры различных видов диабетических коматозных состояний в настоящее время выявлено перераспределение за счет сокращения кетоацидотических ком при увеличении доли ком, имеющих гипогликемический генез, особенно выраженное при СД 1 [10]. Следует учитывать, что у больных панкреатогенным СД есть ряд особенностей, обуслов-

ливающих высокий риск гипогликемии. Хроническое воспаление поджелудочной железы способствует формированию фиброза со снижением функции как экзокринного, так и эндокринного аппарата. Следовательно, к характерному для СД 1 поражению только β -клеток при панкреатогенном СД добавляется поражение α -клеток. Сохранение остаточной продукции собственного инсулина объясняет редкость развития кетоацидоза, гиперосмолярных состояний. Более высокая частота гипогликемии объясняется дефицитом глюкагона из-за повреждения α -клеток и развитием относительного гиперинсулинизма [7–10]. Все указанные клинические особенности и продемонстрировал наш пациент. Так, на амбулаторном этапе появилась задача контроля не только гипергликемии, но и гипогликемии, в чем неопределимую помощь оказала выбранная модель глюкометра Контур Плюс Уан. Третий эпизод гипогликемии заставил пациента обратиться за коррекцией инсулинотерапии, были также скорректированы дозы заместительной ферментной терапии и сбалансирована физическая нагрузка по ее продолжительности и объему.

Результаты, отражающие увеличение частоты гипогликемий, требующих госпитализации, продемонстрированы английскими коллегами при анализе различных модификаций сахароснижающей терапии в рутинной клинической практике. Отмечено, что у пациентов до 65 лет ежегодный прирост частоты госпитализаций вследствие гипогликемий составил 4,12% (0,61–7,75%), среди пациентов старше 65 лет показатель был в 2 раза выше – 8,12% случаев [11]. Очевидно, что длительность панкреатогенного СД увеличивает риск частоты и тяжести гипогликемических состояний [12], что еще раз подчеркивает важность самоконтроля уровня глюкозы крови со стороны пациента качественными современными глюкометрами.

Приведенные данные еще раз подчеркивают необходимость индивидуального подхода к оптимизации контроля СД, как к установлению целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), так и уровней гликемии для каждого пациента с учетом возможных рисков, коморбидных патологий. В этом отношении самоконтроль гликемии, обучение пациента этому контролю приобретают одно из решающих значений в лечении больных [13].

Дебют СД 1 в зрелом возрасте у нашего пациента скорее всего был обусловлен длительным прогрессирующим течением хронического панкреатита токсического генеза, каждое обострение которого разрушало как экзокринную, так и экзокринную функции железы. После того как критическая масса β -клеток была уничтожена, манифестировали прежде всего неврологические проявления эндокринопатии. Мы можем предположить, что «скрытая фаза» длилась от нескольких месяцев до 1,5 года, когда впервые были выявлены периферические патологические процессы, проявляющиеся повторными судорогами в ногах, чувством онемения конечностей, а также общие проявления диабета – на-

растающая астения. Периферическая нейропатия была подтверждена в том числе результатами стимуляционной электронейромиографии, так как согласно современным международным и отечественным клиническим рекомендациям электрофизиологические методы оценки периферических нервов являются обязательным элементом обследования пациентов с СД 1 и другими инсулинопотребными его формами в виду высокой распространенности [1, 4, 5, 7, 10, 12]. Следует отметить отсутствие в анамнезе нашего пациента инфекций, в том числе вирусных, значимых стрессовых ситуаций, генетической предрасположенности, с которыми также может ассоциироваться развитие эндокринопатии. Отсутствие клинически выраженных сосудистых диабетических проявлений возможно обусловлено наличием адекватной антигипертензивной терапии, имеющей органопротективное действие в отношении эндотелия, почек, миокарда, что не означает невозможность появления у нашего пациента макро- и микрососудистых диабетических осложнений в любое время. Несомненно, что риск сердечно-сосудистых осложнений, рассчитанный пациенту как высокий до установления у него СД, теперь приобретает уровень очень высокого.

Известно, что специфических признаков СД 1, которые можно было бы выявить при физическом осмотре, не существует. Поэтому особенно важно то, что лечащий врач-пульмонолог заподозрил периферическую нейропатию, обратил внимание на совокупность характерных для СД симптомов, что позволило оказать пациенту эффективную медицинскую помощь мультидисциплинарной командой врачей: эндокринологом, неврологом, терапевтом, гастроэнтерологом.

Заключение

Существуют неоспоримые аргументы для выявления ранних нарушений углеводного обмена, в том числе в когорте пациентов, страдающих хроническим панкреатитом. Первый – это высокая распространенность обеих патологий в популяции и клинической практике врача любого профиля, определяемая значительной частотой ожирения, некорректным употреблением алкоголя. Второй – высокий риск развития васкуло- и нейропатий как осложнений. Как правило, типичные общие и периферические неврологические проявления эндокринопатии могут наблюдаться уже в дебюте заболевания. К сожалению, обращение к неврологу со стороны пациента может быть отложено из-за нарастания проблем со зрением, гастроэнтерологических жалоб. Тем более важно, чтобы пациент был тщательно осмотрен со сбором всех имеющихся у него жалоб и направлен к неврологу, эндокринологу. Это касается и организации ежегодной диспансеризации лиц, у которых врач общей практики может выявить стигмы злоупотребления алкоголем, проявления хронического злоупотребления алкоголем, поражения поджелудочной железы, что, в свою очередь, должно послужить поводом к проведению углубленного обследования. Для выявления ранних нарушений углеводного обмена в пер-

вичном звене здравоохранения может применяться шкала прогнозирования СД, а у лиц с наличием нескольких факторов риска – определение гликозилированного гемоглобина 2 раза в год и/или проведение теста толерантности к глюкозе [1].

Своевременная диагностика СД позволяет контролировать течение заболевания, сдерживать его прогрессирование с формированием угрожающих жизни сосудистых и неврологических осложнений. Врачу любой специальности следует соблюдать общие пропедевтические принципы обследования пациентов, что, несо-

мненно, позволит заподозрить в том числе патологию «смежных профилей».

Таким образом, неврологические маски в дебюте СД, в том числе панкреатогенного, могут встретиться в практике врача любой специальности и должны послужить поводом к дополнительному обследованию пациента и своевременному обучению его методам качественного самоконтроля гликемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М. 2023. DOI: 10.14341/DM13042 Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 11th Edition (revised). Moscow, 2023. DOI: 10.14341/DM13042 (in Russian)
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Therapeutic Archive. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (In Russian)
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–12 Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus. 2016; 19 (2): 104–12. DOI: 10.14341/DM2004116-17 (In Russian)
4. Jarlborg P, François R, Jornayvaz. Pancreatogenic Diabetes. Rev Med Suisse. 2022; 18 (784): 1090–5. DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.784.1090
5. Shimizu K, Ito T, Irisawa A et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. J Gastroenterol. 2022; 57 (10): 709–24. DOI: 10.1007/s00535-022-01911-6
6. Приложение Контур Диабитис (CONTOUR DIABETES). URL: <https://www.diabetes.ascensia.com.ru/products/contour-diabetes-app/> URL: Application CONTOUR DIABETES. <https://www.diabetes.ascensia.com.ru/products/contour-diabetes-app/> (in Russian)
7. Батрак Г.А. Панкреатогенный сахарный диабет: особенности развития, клинического течения, диагностики и лечения. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 37–41. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00254 Batrak GA. Pancreatogenic diabetes mellitus: features of development, clinical course, diagnosis and treatment. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 37–41. (In Russian)
8. Valdez-Hernández P, Pérez-Díaz I, Soriano-Ríos A et al. Pancreatogenic Diabetes, 2 Onset Forms and Lack of Metabolic Syndrome Components Differentiate It From Type 2 Diabetes. Pancreas. 2021; 50 (10): 1376–81. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001930.
9. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016; 1 (3): 226–37. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6
10. Майоров А.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология острых осложнений (комы) по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом Российской Федерации (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018; 21 (6): 444–54. DOI: 10.14341/DM10028 Mayorov AYU, Vikulova OK, Zheleznyakova AV et al. Epidemiology of acute diabetes complications (coma) according to the Federal Diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus. 2018; 21 (6): 444–54. DOI: 10.14341/DM10028 (In Russian)
11. Zhong VW, Juhaeri J, Cole SR et al. Incidence and Trends in Hypoglycemia Hospitalization in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in England, 1998–2013: A Retrospective Cohort Study. Diabetes Care. 2017; 40 (12): 1651–60. DOI: 10.2337/dc16-2680
12. Rickels MR, Norris AW, Hull RL. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction. Diabetologia. 2020; 63 (10): 2030–9. DOI: 10.1007/s00125-020-05210-8
13. Chen G, Zhang R, Tan C et al. Optimal glycated hemoglobin A1c value for prediabetes and diabetes in patients with pancreatic diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1208187. DOI: 10.3389/fendo.2023.1208187. eCollection 2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лебедева Марина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: marinaamica@mail.ru; ORCID 0000-0002-5923-1837

Бекетов Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: beketov-vladimir@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-6377-0630

Поступила в редакцию: 31.08.2023

Поступила после рецензирования: 04.09.2023

Принята к публикации: 14.09.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Lebedeva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: marinaamica@mail.ru; ORCID 0000-0002-5923-1837

Vladimir D. Beketov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: beketov-vladimir@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-6377-0630

Received: 31.08.2023

Revised: 04.09.2023

Accepted: 14.09.2023



Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия

Д.И. Трухан✉, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Артериальная гипертензия и пародонтит являются одними из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. Эпидемиологические данные указывают на потенциальную связь пародонтита с повышением уровня артериального давления и распространенностью артериальной гипертензии. Однако в рекомендациях российских и европейских кардиологов эта связь не рассматривается. Вместе с тем в последние несколько лет активно обсуждаются возможные механизмы взаимосвязи артериальной гипертензии и патологии пародонта, опубликованы результаты крупномасштабных исследований, обзоров и метаанализа. Обзор посвящен анализу данных о взаимоотношениях между артериальной гипертензией и пародонтитом с использованием электронных информационных баз PubMed и Scopus. Среди возможных механизмов этой взаимосвязи можно выделить общие факторы риска, системное воспаление слабой степени, иммунные реакции, пародонтальные бактерии, эндотелиальную дисфункцию. Рассмотрены последние клинические исследования и обзоры, подтверждающие взаимосвязь артериальной гипертензии и пародонтита. Отмечено позитивное влияние пародонтологического лечения на контроль артериального давления. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о наличии тесной связи между пародонтитом и артериальной гипертензией, что обуславливает необходимость выяснения при сборе анамнеза пациента возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации интернистами пациентов с артериальной гипертензией, а при их наличии направление пациентов на консультацию и лечение к стоматологу. С другой стороны, для повышения эффективности лечения болезней пародонта стоматологу целесообразно для уточнения имеющейся соматической патологии отправить пациента на консультацию и лечение к интернисту.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, патология пародонта, пародонтит, коморбидность, клиническая ассоциация, механизмы взаимосвязи, стоматологическая гипертензия.

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 62–68. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00273

Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension

Dmitry I. Trukhan✉, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Arterial hypertension and periodontitis are among the most common chronic diseases in the world. Poor periodontal health associated with an increased prevalence of hypertension may affect blood pressure control. Epidemiological data point to a potential association of periodontitis with elevated blood pressure levels and the prevalence of arterial hypertension. However, in the recommendations of Russian and European cardiologists, this connection is not considered. At the same time, in the last few years, possible mechanisms of the relationship between arterial hypertension and periodontal pathology have been actively discussed, and the results of large-scale studies, reviews and meta-analysis have been published. The review is devoted to the analysis of data on the relationship between arterial hypertension and periodontitis using the PubMed and Scopus electronic information databases. Possible mechanisms of this relationship include common risk factors, low-grade systemic inflammation, immune responses, periodontal bacteria, and endothelial dysfunction. The latest clinical studies and reviews confirming the relationship between arterial hypertension and periodontitis are considered. A positive effect of periodontal treatment on blood pressure control has been noted. The data available today indicate a close relationship between periodontitis and arterial hypertension, which necessitates the clarification of possible dental complaints and examination of the oral cavity during the collection of a patient's history of possible dental complaints and examination of the oral cavity during the supervision of patients with arterial hypertension by internists, and if they are present, referral of patients for consultation and treatment to a dentist. On the other hand, in order to increase the effectiveness of the treatment of periodontal diseases, it is advisable for the dentist to clarify the existing somatic pathology by sending the patient for consultation and treatment to an internist.

Key words: arterial hypertension, periodontal pathology, periodontitis, comorbidity, clinical association, relationship mechanisms, dental hypertension.

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L. Yu. Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 62–68 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00273

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30–45%, увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [1]. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. число паци-

ентов с АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 млрд [1].

По данным ВОЗ, заболеваниями полости рта страдает почти 3,5 млрд человек [2]. Среди стоматологической патологии хронические воспалительные заболевания

пародонта (гингивит, пародонтит) занимают после кариеса 2-е место по распространенности. Признаки хронического воспаления десен отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно 50% населения США [3].

АГ и пародонтит являются двумя широко распространенными заболеваниями во всем мире, которые оказывают значительное влияние на развитие и осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Плохое здоровье пародонта связано с повышенной распространенностью АГ и может влиять на контроль артериального давления (АД) [4].

Однако в рекомендациях Европейского общества кардиологов / Европейского общества артериальной гипертензии (ESC/ESH) 2018 г. [5], Российских клинических рекомендациях 2020 г. [1], рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) 2023 г. [6] эта связь не рассматривается.

Вместе с тем в последние несколько лет активно обсуждаются возможные механизмы взаимосвязи АГ и патологии пародонта, опубликованы результаты крупномасштабных исследований, обзоров и метаанализов. С учетом изложенного этот обзор посвящен анализу данных о взаимоотношениях между АГ и пародонтитом с использованием электронных информационных баз PubMed и Scopus.

Механизмы связи АГ и пародонтита

В литературе в качестве общих знаменателей, лежащих в основе связи АГ и пародонтита, рассматриваются общие факторы риска [4].

В предыдущих обзорах мы рассмотрели взаимоотношения патологии пародонта с ССЗ, через общие факторы риска метаболического синдрома (МС) показали связь пародонтита с атеросклерозом, в частности с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и инсультом [7–12].

В последние годы получены новые данные, подтверждающие наличие связи МС и болезней пародонта. В метаанализе и систематическом обзоре бразильских пародонтологов и эндокринологов из Порту-Алегри [13] проанализированы данные 52 504 пациентов, связь МС и пародонтита ассоциирована с отношением шансов (ОШ) 1,38 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,26–1,51; $I^2 = 92,7\%$; $p < 0,001$).

В более позднем метаанализе бразильских исследователей из Белу-Оризонти [14], включавшем 52 исследования с общим числом участников 140 434 человек, отмечена связь между патологией пародонта и МС (ОШ 1,27–1,90). Наблюдался градиент доза-реакция между количеством компонентов МС и патологией пародонта с постепенным увеличением величины эффекта для 1 компонента (ОШ 1,14), двух (ОШ 1,52), трех или более (ОШ 1,79) и четырех или пяти компонентов (ОШ 2,02).

В метаанализе китайских ученых [15] оценивалась связь между пародонтитом и МС – объединенные исходное и скорректированное ОШ составили 1,99 (95% ДИ 1,75–2,25) и 1,46 (95% ДИ 1,31–1,61) соответственно.

Анализ подгрупп показал устойчивую связь, стратифицированную либо методом диагностики, либо страной, в которой проводились исследования. Совокупное ОШ составило 1,68 (95% ДИ 1,41–2,00) для Японии, 1,75 (95% ДИ 1,31–2,34) для США, 1,81 (95% ДИ 1,35–2,42) для Южной Кореи и 2,29 (95% ДИ 1,53–3,41) для Китая.

Тесные взаимосвязи между сахарным диабетом (СД) и заболеваниями пародонта хорошо известны и основаны на многочисленных исследованиях 1990-х годов, позволяющих рассматривать пародонтит в качестве одного из основных осложнений СД [16]. СД влияет на этиологические и патогенетические звенья генерализованных заболеваний пародонта: бактериальный дисбиоз, защитные свойства тканей пародонтального комплекса, микроциркуляцию, метаболизм и течение репаративных процессов в них [17, 18].

В систематическом обзоре китайских стоматологов [19], в который были включены 53 обсервационных исследования, авторы отмечают, что существует очевидная двунаправленная связь между СД 2-го типа и пародонтитом. Скорректированная распространенность СД 2-го типа была достоверно выше у пациентов с пародонтитом (ОШ 4,04, $p = 0,000$) и наоборот (ОШ 1,58, $p = 0,000$). СД 2 может повышать риск развития пародонтита на 34% ($p = 0,002$).

Ассоциация пародонтита и гиперлипидемии получила подтверждения в последних метаанализах [20, 21].

Австралийские стоматологи рекомендуют при выявлении у пациента патологии пародонта направить пациента для общесоматического обследования к интернисту, поскольку большая часть пациентов с пародонтитом имеют СД или нарушенную толерантность к глюкозе, повышение индекса массы тела, АГ и дислипидемию [22]. Американский консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ рекомендует информировать пациентов с умеренным и тяжелым пародонтитом о вероятном повышенном риске ССЗ и необходимости пройти кардиологическое обследование [23].

Исследователи из США [24] отмечают, что пациенты с мультиморбидностью чаще болели пародонтитом, чем население в целом и лица без мультиморбидности. После включения пародонтита в качестве квалифицирующего условия для диагностики мультиморбидности, распространенность мультиморбидности среди взрослых в США в возрасте 30 лет и старше увеличилась с 54,1% до 65,8% по данным NHANES 2011–2014 гг.

Пародонтит, часто ошибочно воспринимаемый исключительно как стоматологическое заболевание, является хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [24]. Пародонтит представляет собой фактор риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что соответственно может влиять на другие органы и системы организма [25–27].

Системное воспаление низкой (слабой) степени (низкосортное, низкоуровневое системное воспаление) выступает в качестве вероятной биологической связи с повышенным сердечно-сосудистым риском [28, 29].

По мнению международной группы экспертов, в основе взаимосвязи АГ и пародонтита лежат низкокодифференцированное системное воспаление и окислительно-восстановительный дисбаланс. К патогенетическим механизмам авторы отнесли нейтрофильную дисфункцию, дисбаланс подтипов Т-клеток, дисбиоз полости рта и кишечника, гиперэкспрессии провоспалительных генов и увеличение симпатического оттока [4].

Польские кардиологи и пародонтологи [30] отмечают, что важнейшие компоненты иммунно-воспалительного патогенеза пародонтита в значительной степени совпадают с иммунными механизмами АГ. Клинические исследования подтверждают, что как уровни С-реактивного белка (СРБ), так и количество лейкоцитов опосредуют взаимосвязь между заболеванием пародонта и высоким кровяным давлением. В частности, было показано, что активация Th1, Th17, Т-регуляторных клеток и провоспалительных моноцитов имеет важное значение в обоих состояниях. Иммуностареющие дисрегуляционные CD28null Т-клетки были вовлечены, наряду с ключевыми эффекторными цитокинами, такими как интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерферон γ (ИФН- γ) и интерлейкин 17 (ИЛ-17).

Китайские ученые [31] отметили, что пародонтит средней и тяжелой степени был независимо связан с АГ. СРБ и ИЛ-6 были независимо связаны с АГ пациентов с пародонтитом ($p < 0,05$).

В британском поперечном исследовании [32] проанализированы репрезентативные выборки США ($n=3460$; NHANES 2009/10) и корейская ($n=4539$; 2015 KNHANES VI-3) популяции. Связь между пародонтитом (воздействие), АГ (исход) и маркерами воспаления СРБ и количеством лейкоцитов (медиаторами) оценивалась с использованием многомерных моделей линейной и логистической регрессии и анализа медиации. Участники с пародонтитом чаще имели АГ (NHANES: OR 1,3, 95% ДИ 1,0–1,6, $p=0,025$; KNHANES: OR 1,2, 95% ДИ 1,0–1,4, $p=0,041$) и фактическое систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт. ст. (NHANES: OR 1,6, 95% ДИ: 1,1–2,3, $p < 0,001$; KNHANES: OR 1,3, 95% ДИ 1,0–1,6, $p < 0,031$), чем у тех, у кого нет заболевания. Эти ассоциации не зависели от возраста, пола, индекса массы тела, уровня образования, курения, употребления алкоголя, креатинина, физической активности, наличия других сопутствующих заболеваний и были подтверждены у участников, не принимавших антигипертензивные препараты. Диагноз пародонтита был напрямую связан с лейкоцитозом (в обоих исследованиях: NHANES: $\beta \pm SE = 0,3 \pm 0,1$, $p < 0,004$; KNHANES: $\beta \pm SE = 0,3 \pm 0,1$, $p < 0,001$) и с уровнями СРБ (в одном обследовании: NHANES: $\beta \pm SE = 0,1 \pm 0,03$, $p < 0,007$; KNHANES: $\beta \pm SE = 0,1 \pm 0,04$, $p > 0,213$).

По результатам исследования авторы делают вывод о тесной связи пародонтита с АГ, и системное воспаление частично является медиатором этой связи [32].

Эпидемиологические параллели между инфекциями полости рта и ССЗ продемонстрированы в целом ряде исследований *in vitro* и *in vivo*. При этом взаимодействие между бактериями полости рта и ССЗ является чрезвычайно сложным и многофакторным [25, 33]. Для хронического пародонтита характерен дисбиоз поддесневой микробиоты [34]. Пародонтит клинически дебютирует с воспаления десен и сопровождается образованием пародонтальных карманов, что способствует развитию и росту анаэробных грамотрицательных бактерий, в том числе *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Tannerella forsythia* [35].

В исследовании INVEST [36] отмечено преобладание бактерий, традиционно считающихся причинно-связанными с заболеваниями пародонта, и которые наиболее тесно связаны с прогрессированием атеросклероза. Эти виды бактерий имеют тесную связь с клиническими проявлениями пародонтита и воспалительными маркерами. Бактерии пародонта, попадая в кровоток, могут внедряться в эндотелиальные клетки, индуцировать эндотелиальную дисфункцию клеток и активировать воспалительные и иммунные реакции [37]. В серологических исследованиях отмечены высокие титры антител к пародонтальным бактериям при ССЗ [38–42].

В пилотном исследовании бразильских ученых [43] отмечено, что АГ может быть связана с большим количеством пародонтопатогенных бактерий некоторых видов у лиц с пародонтитом. В исследовании турецких пародонтологов [44] повышены уровни ИЛ-6 и СРБ в слюне и десневой щелевой жидкости у больных с АГ и пародонтитом, по сравнению с пациентами с АГ без пародонтита и с пародонтитом без АГ.

В систематическом обзоре (использованы базы PubMed и Web of Science с января 1950 г. по сентябрь 2019 г.) британских диетологов отмечено, что бактерии полости рта могут играть важную роль в опосредовании благотворного влияния богатых нитратами продуктов на АД [45]. Американские ученые [46] указывают, что недавние исследования микробиома полости рта, и его способность восстанавливать неорганические нитраты до нитритов и оксида азота, обеспечивают новую терапевтическую цель для лечения АГ. Наличие или отсутствие отдельных и специфических бактерий может определять устойчивый уровень АД.

Итальянские ученые [47] проанализировали поперечные, национально репрезентативные данные 7 928 взрослых в возрасте ≥ 40 лет, которым было выполнено определение АД и сывороточных антител к 21 микроорганизму пародонта. Антитела к *Campylobacter rectus*, *Veillonella parvula*, *Prevotella melaninogenica* были последовательно связаны с высоким/неконтролируемым АД примерно на +3 мм рт. ст. САД и +2 мм рт. ст. диастолического АД (ДАД) и с 10–13% более высокими шансами высокого/неконтролируемого АД, а

также с более активным заболеванием пародонта и большими изменениями клинических параметров пародонтита.

Дисфункция эндотелия сосудов является начальным ключевым патологическим признаком сосудистых заболеваний. Выяснение связи между пародонтитом и дисфункцией эндотелия сосудов, несомненно, является ключевым прорывом в понимании потенциальной взаимосвязи между пародонтитом и сосудистыми заболеваниями [48]. Пародонтологи из Гонконга отметили связь пародонтита с эндотелиальными клетками-предшественниками, которые тесно связаны с функцией эндотелия [49]. Эта связь подтверждена в обзоре итальянских ученых [50].

На наличие связи пародонтита с дисфункцией эндотелия сосудов указывают и результаты обзора китайских пародонтологов [51]. В индийском обзоре (база данных MEDLINE с 1989 по 2012 г.) отмечено [52], что хронический пародонтит приводит к изменению сосудистой реакции, увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, вызывающих сосудистую эндотелиальную дисфункцию. Автор указывает, что пародонтальная терапия может улучшить нарушенную функцию эндотелия сосудов.

Клинические исследования и обзоры

В совместном исследовании итальянских, британских и польских стоматологов и кардиологов обследованы 5396 взрослых в возрасте не менее 30 лет [53]. Наличие десневого кровотечения (нестабильный пародонтит, гингивит) было связано с повышением САД $+2,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и с большей вероятностью высокого/неконтролируемого АД (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,19–1,68; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами со стабильным пародонтитом и без пародонтита. По сравнению со стабильным пародонтитом отмечено повышением САД в группе гингивита ($+5,3$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) и нестабильного пародонтита ($+2,1$ мм рт. ст.; $p < 0,001$).

В исследовании «случай-контроль» [54], проведенном пародонтологами из Лондона и Барселоны, 500 участников были разделены на равные группы с пародонтитом и без. В группе пародонтита отмечено повышение САД ($+3,36$ мм рт. ст., 95% ДИ 0,91–5,82, $p = 0,007$) и ДАД ($+2,16$ мм рт. ст., 95% ДИ 0,24–4,08, $p = 0,027$).

В британском исследовании (244 393 участника британского биобанка) 131 566 (53,8%) участников страдали АГ, а 10 998 (4,5%) участников сообщили о патологии пародонта [55]. У пациентов с АГ наблюдался аддитивный эффект при наличии патологии пародонта на риски ССЗ (скорректированный относительный риск [ОР] 1,35, 95% ДИ 1,21–1,53) по сравнению с группой с нормальным АД.

В немецком исследовании (5934 участника) [56] отмечено, что вероятность АГ увеличивалась вместе с тяжестью пародонтита: при пародонтите средней тяжести (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,45–1,87; $p < 0,001$), тяжелом пародонтите (ОШ 2,19; 95% ДИ 1,85–2,59; $p < 0,001$). Доля

участников с недостаточно леченной АГ (вовсе не леченная и плохо контролируемая гипертензия) была значительно выше у участников с тяжелым пародонтитом, чем у пациентов с отсутствием или легким пародонтитом (50,1% против 37,4% соответственно).

В многоцентровом исследовании стоматологов из Турции и Финляндии [57] участвовали 7008 пациентов. Степень и стадия пародонтита различались ($p < 0,001$) у пациентов с АГ или без нее. Увеличение тяжести заболеваний пародонта было связано с увеличением риска АГ на 20% (ОШ 2,63, 95% ДИ 1,48–4,68, $p < 0,001$) при пародонтите IV стадии. Увеличение скорости прогрессирования пародонтита было связано с повышением риска АГ на 35% (ОШ 2,22, 95% ДИ 1,45–3,40, $p < 0,001$) при пародонтите степени С.

В 2023 г. опубликованы результаты перекрестного исследования четвертого национального обследования здоровья полости рта в Китае (2015–2016 гг.) [58]. В исследование были включены лица в возрасте 35–44 лет ($n = 4409$), 55–64 лет ($n = 4568$) и 65–74 лет ($n = 4218$). Тяжелый пародонтит (III и IV стадии) присутствовал у 41,4% лиц с АГ и у 28,0% лиц с нормотензией соответственно ($p < 0,001$). Разница в пародонтальном статусе между лицами с АГ и лицами с нормотензией уменьшалась с увеличением возраста.

Кокрейновский обзор [59], систематический обзор и метаанализ международной группы экспертов [60], опубликованные в 2020 г., приводят сходные данные. Так, отмечено, что с АГ связаны диагнозы пародонтита средней и тяжелой степени тяжести (ОШ 1,22; 95% ДИ 1,10–1,35) и тяжелой формы (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,09–2,05). Диагноз пародонтита увеличивает вероятность возникновения АГ (ОШ 1,68; 95% ДИ 0,85–3,35), что продемонстрировано в проспективных исследованиях. У пациентов с пародонтитом наблюдалось более высокое среднее САД (взвешенная разность средних [ВРС] 4,49 мм рт. ст.; 95% ДИ 2,88–6,11) и ДАД (ВРС 2,03 мм рт. ст.; 95% ДИ 1,25–2,81).

Китайскими учеными был проведен систематический обзор (56 исследований, 16 стран, 1 224 821 человек) [61]. Люди с потерей зубов имели более высокий риск развития АГ (ОШ 1,20; 95% ДИ 1,10–1,30), а пациенты с АГ имели более высокий риск потери зубов (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,07–1,62).

Лечение

Подтверждением любой гипотезы (теории) является практика (в данном случае эффект от лечения). В обзоре литературы и клиническом исследовании, выполненном польскими учеными, отмечается, что наличие патологии пародонта может быть причиной неэффективности антигипертензивной терапии [62], с другой стороны, некоторые интервенционные исследования показали, что лечение пародонтита снижает АД у пациентов с АГ [58, 63, 64]. В систематическом обзоре испанских стоматологов [65] отмечается, что в пяти исследованиях продемонстрировано статистически значимое снижение значений

САД в результате пародонтологического лечения. В Кокрейновском обзоре [59] указывается, что лечение пародонтита может позитивно повлиять на результаты лечения АГ.

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 8 рандомизированных клинических исследований [66], международной группы ученых при общей оценке эффекта пародонтологического лечения было отмечено снижение САД (ВРС = -4,3 мм рт. ст.; 95% ДИ от -9,10 до 0,48; $p=0,08$) и ДАД (ВРС = -3,16 мм рт. ст.; 95% ДИ от -6,51 до 0,19; $p=0,06$) соответственно. В группе интенсивного лечения пародонтита было получено статистически значимое снижение САД (ВРС = -11,41 мм рт. ст.; 95% ДИ от -13,66 до -9,15, $p<0,00001$) и ДАД (ВРС = -8,43 мм рт. ст.; 95% ДИ от -10,96 до -5,91, $p<0,00001$) в сравнении с группой традиционного лечения.

Лечение АГ у пациентов с пародонтитом имеет свои «подводные камни», поскольку лекарственные препараты, используемые для лечения АГ, могут приводить к изменениям со стороны органов и тканей полости рта. Наиболее значимыми негативными для пародонта побочными эффектами обладают блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК) – нифедипин, амлодипин, лацидипин, нимодипин, верапамил, дилтиазем и др. Их прием может вызвать гиперплазию десен (кровоточивость, болезненность, отечность) и гипертрофический гингивит [67–69].

Турецкие пародонтологи и кардиологи оценили частоту возникновения лекарственно-индуцированной гиперплазии десен у пациентов с АГ [70]. Наиболее часто этот побочный эффект отмечен у пациентов, принимавших БМК, – 19,6%, реже при приеме блокаторов рецепторов ангиотензина II – 12,5% и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента – 7,5%. При подгрупповом анализе БМК, лекарственно-индуцированная гиперплазия десен встречалась при приеме амлодипина – 31,8%.

Приведенные данные подтверждают потенциальную связь патологии пародонта с повышением уровня АД и распространенностью АГ, а также неблагоприятное влияние АГ на ткани пародонта.

Греческие кардиологи [71] отметили значение системной генерализации местного воспаления полости

рта, роли иммунного ответа хозяина, прямого микробного воздействия на сосудистую систему и изменение функции эндотелия в формировании ассоциации между пародонтитом и АГ, и предложили термин «стоматологическая гипертензия» (Dental Hypertension).

В 2021 г. эксперты итальянского Общества артериальной гипертензии (SIIA) и итальянского Общества пародонтологии и имплантологии (SIdP) опубликовали совместный отчет о взаимосвязи между АГ и пародонтитом [72, 73]. Основной целью отчета эксперты обозначили необходимость повышения осведомленности о тесной связи между этими двумя состояниями. В 2023 г. опубликовано дополнение к отчету [28, 29], базовые положения которого содержат 4 пункта: 1) крупные эпидемиологические исследования подчеркивают, что люди с заболеваниями пародонта имеют повышенный риск высокого/неконтролируемого АД независимо от сопутствующих факторов; 2) системное воспаление низкой степени может иметь причинную роль в ассоциации; 3) профилю и контролю АД может помочь лечение патологии пародонта у лиц с предгипертензией и гипертонией; 4) состояние здоровья полости рта должно оцениваться как потенциальный фактор риска высокого/неконтролируемого АД, а эффективный уход за полостью рта должен быть включен в качестве дополнительного показателя образа жизни при лечении АГ.

Заключение

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о наличии тесной связи между пародонтитом и АГ, что обуславливает необходимость выяснения при сборе анамнеза пациента возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации интернистами пациентов с АГ, а при их наличии – направление пациентов на консультацию и лечение к стоматологу. С другой стороны, для повышения эффективности лечения болезней пародонта стоматологу целесообразно для уточнения имеющейся соматической патологии отправить пациента на консультацию и лечение к интернисту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское кардиологическое общество. М., 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf Clinical recommendations. Arterial hypertension in adults. Russian Society of Cardiology. Moscow, 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (in Russian).
2. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Охрана здоровья полости рта. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> World Health Organization. Newsletters. Oral health protection. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> (in Russian).
3. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. J Am Heart Assoc. 2013; 2 (6): e000657. DOI: 10.1161/JAHA.113.000657
4. Del Pinto R, Pietropaoli D, Munoz-Aguilera E et al. Periodontitis and Hypertension: Is the Association Causal? High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020; 27 (4): 281–9. DOI: 10.1007/s40292-020-00392-z
5. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. 2023; Jun 21. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
7. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? Consilium Medicum. 2015; 5: 73–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>
8. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский со-

- вет. 2015; 17: 12–6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450351>
- Trukhan DI, Trukhan LY. Some aspects of comorbidity of periodontitis and cardiovascular diseases. Medical advice. 2015; 17: 12–6. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=25450351> (in Russian).
9. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016; 4 (11): 15–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28407695>
 - Trukhan DI, Trukhan LY. Relationship of periodontal diseases and cardiovascular diseases. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2016; 4 (11): 15–24. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=28407695> (in Russian).
 10. Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю., Тимашов В.Н. Изменения органов и тканей полости рта при артериальной гипертензии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Справочник поликлинического врача. 2020; 1: 39–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42968598>
 - Sulimov AF, Trukhan LY, Timashov VN. Changes in organs and tissues of the oral cavity in arterial hypertension and other diseases of the cardiovascular system. Directory of polyclinic doctor. 2020; 1: 39–42. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=42968598> (in Russian).
 11. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 6–17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044
 - Trukhan DI, Trukhan LY, Ivanova DS. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. Clinical review for general practice. 2021; 3: 6–17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044 (in Russian).
 12. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 6–12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120
 - Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LY. Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19). Clinical review for general practice. 2022; 2: 6–12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120 (in Russian).
 13. Daudt LD, Muszkopf ML, Mendez M et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Braz Oral Res. 2018; 32: e35. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0035
 14. Campos JR, Martins CC, Faria SFS et al. Association between components of metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2022; 26 (9): 5557–74. DOI: 10.1007/s00784-022-04583-x
 15. Gobin R, Tian D, Liu Q, Wang J. Periodontal Diseases and the Risk of Metabolic Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; (11): 336. DOI: 10.3389/fendo.2020.00336
 16. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. Med Clin (Barc). 2015; 145 (1): 31–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.07.019
 17. Трухан Л.Ю. Клинико-лабораторная характеристика состояния полости рта и уровни резистентности зубов к кариесу у больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1994. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30232040>
 - Trukhan LY. Clinical and laboratory characteristics of the state of the oral cavity and the levels of tooth resistance to caries in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Autoref. dis. ... candidate of medical Sciences. Omsk, 1994. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30232040> (in Russian).
 18. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19561513>
 - Trukhan DI, Viktorova IA, Trukhan LY. Changes in organs and tissues of the oral cavity in diseases of internal organs. Moscow: Practical Medicine, 2012. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19561513> (in Russian).
 19. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. BMC Oral Health. 2020; 20 (1): 204. DOI: 10.1186/s12903-020-01180-w
 20. Lianhui Y, Meifei L, Zhongyue H, Yunzhi F. Association between chronic periodontitis and hyperlipidemia: a Meta-analysis based on observational studies. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2017; 35 (4): 419–26. DOI: 10.7518/hxkq.2017.04.015
 21. Xu J, Duan X. Association between periodontitis and hyperlipidaemia: A systematic review and meta-analysis. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020; 47 (11): 1861–73. DOI: 10.1111/1440-1681.13372
 22. Zhang DH, Yuan QN, Zabala PM et al. Diabetic and cardiovascular risk in patients diagnosed with periodontitis. Aust Dent J. 2015; 60 (4): 455–62. DOI: 10.1111/adj.12253
 23. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. J Periodontol. 2009; 80: 1021–32. DOI: 10.1902/jop.2009.097001
 24. O'Dwyer MC, Furgal A, Furst W et al. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. J Am Board Fam Med. 2023; 36 (2): 313–24. DOI: 10.3122/jabfm.2022.220207R1
 25. Leishman SJ, Do HL, Ford PJ. Cardiovascular disease and the role of oral bacteria. J Oral Microbiol. 2010; 2: 1–13. DOI: 10.3402/jom.v2i0.5781
 26. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. J Periodontol. 2013; 84 (4 Suppl.): 51–69. DOI: 10.1902/jop.2013.134006
 27. Badran Z, Struillou X, Verner C et al. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? Med Hypotheses. 2015; 84 (6): 555–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.02.013
 28. Pietropaoli D, Cairo F, Citterio F et al. Italian working group on Hypertension and Periodontitis (Hy-Per Group). Practical Guidelines for Patients with Hypertension and Periodontitis. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2023 Jan; 30 (1): 7–16. DOI: 10.1007/s40292-022-00553-2
 29. Del Pinto R, Landi L, Grassi G et al. Italian working group on Hypertension, Periodontitis (Hy-Per Group). Hypertension and periodontitis: A joint report by the Italian society of hypertension (SIIA) and the Italian society of periodontology and implantology (SIdP). Oral Dis. 2023 Mar; 29 (2): 803–14. DOI: 10.1111/odi.14009
 30. Szczepaniak P, Mikołajczyk TP, Cześnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. Periodontitis as an inflammatory trigger in hypertension: From basic immunology to clinical implications. Kardiol Pol. 2021; 79 (11): 1206–14. DOI: 10.33963/KP.a2021.0161
 31. Xu L, Pan J, Liu J et al. Computed Tomography Three-Dimensional Reconstruction Algorithm in the Diagnosis of Periodontitis and Its Correlation with Hypertension. Comput Math Methods Med. 2022; 2022: 1880178. DOI: 10.1155/2022/1880178
 32. Muñoz Aguilera E, Leira Y, Miró Catalina Q et al. Is systemic inflammation a missing link between periodontitis and hypertension? Results from two large population-based surveys. J Intern Med. 2021; 289 (4): 532–46. DOI: 10.1111/joim.13180
 33. Kholy KE, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. Trends Endocrinol Metab. 2015; 26 (6): 315–21. DOI: 10.1016/j.tem.2015.03.001
 34. Soares GM, Teles F, Starr JR et al. Effects of Azithromycin, Metronidazole, Amoxicillin, and Metronidazole plus Amoxicillin on an In Vitro Polymicrobial Subgingival Biofilm Model. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59 (5): 2791–8. DOI: 10.1128/AAC.04974-14
 35. Socranski S, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000. 2005; 38: 135–87. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x
 36. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR et al. Changes in Clinical and Microbiological Periodontal Profiles Relate to Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. J Am Heart Assoc. 2013; 2 (6): e000254. DOI: 10.1161/JAHA.113.000254
 37. Olsen I. From the acta prize lecture 2014: the periodontal-systemic connection seen from a microbiological standpoint. Acta Odontol Scand. 2015; 73 (8): 563–8. DOI: 10.3109/00016357.2015.1007480
 38. Pussinen PJ, Nyyssonen K, Alftan G et al. Serum antibody levels to actinobacillus actinomycetemcomitans predict the risk for coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25 (4): 833–8. DOI: 10.1161/01.ATV.0000157982.69663.59
 39. Beck JD, Eke P, Lin D et al. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. Atherosclerosis. 2005; 183 (2): 342–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.017
 40. Beck JD, Eke P, Heiss G et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. Circulation. 2005; 112 (1): 19–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.511998
 41. Pussinen PJ, Alftan G, Jousilahti P et al. Systemic exposure to Porphyromonas gingivalis predicts incident stroke. Atherosclerosis. 2007 Jul; 193(1): 222–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.027
 42. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P et al. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; 27 (6): 1433–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.106.138743

43. Silveira TMD, Silva CFE et al. Higher frequency of specific periodontopathogens in hypertensive patients. A pilot study. *Braz Dent J.* 2022; 33 (5): 64–73. DOI: 10.1590/0103-6440202204914
44. Ozmeric N, Elgun S, Kalfaoglu D et al. Interaction between hypertension and periodontitis. *Oral Dis.* 2023; Feb 16. DOI: 10.1111/odi.14543
45. Alzahrani HS, Jackson KG, Hobbs DA, Lovegrove JA. The role of dietary nitrate and the oral microbiome on blood pressure and vascular tone. *Nutr Res Rev.* 2021; 34 (2): 222–39. DOI: 10.1017/S0954422420000281
46. Bryan NS, Tribble G, Angelov N. Oral Microbiome and Nitric Oxide: the Missing Link in the Management of Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19 (4): 33. DOI: 10.1007/s11906-017-0725-2
47. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C et al. Definition of hypertension-associated oral pathogens in NHANES. *J Periodontol.* 2019; 90 (8): 866–76. DOI: 10.1002/JPER.19-0046
48. Li Q, Ouyang X, Lin J. The impact of periodontitis on vascular endothelial dysfunction. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 998313. DOI: 10.3389/fcimb.2022.998313
49. Li X, Tse HF, Jin LJ. Novel endothelial biomarkers: implications for periodontal disease and CVD. *J Dent Res.* 2011; 90 (9): 1062–9. DOI: 10.1177/0022034510397194
50. Parenti A, Paccosi S, Cairo F, Defraia E. Treatment of Periodontitis for the Prevention of Endothelial Dysfunction: A Narrative Review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015; 13 (6): 749–58. DOI: 10.2174/1570161113666150818110653
51. Yang SR, Ren XY. Research progress in association between endothelial dysfunction and periodontitis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2022; 57 (9): 973–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20220216-00064
52. Gurav AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2014; 44 (10): 1000–9. DOI: 10.1111/eci.12322
53. Pietropaoli D, Monaco A, D'Aiuto F et al. Active gingival inflammation is linked to hypertension. *J Hypertens.* 2020; 38 (10): 2018–27. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002514
54. Muñoz Aguilera E, Suvan J, Orlandi M et al. Association Between Periodontitis and Blood Pressure Highlighted in Systemically Healthy Individuals: Results From a Nested Case-Control Study. *Hypertension.* 2021; 77 (5): 1765–74. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16790
55. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR et al. The additive effect of periodontitis with hypertension on risk of systemic disease and mortality. *J Periodontol.* 2022; 93 (7): 1024–35. DOI: 10.1002/JPER.21-0621
56. Könnecke H, Schnabel RB, Walther C et al. *Eur J Med Res.* 2022 Sep 16; 27 (1): 181. DOI: 10.1186/s40001-022-00811-y
57. Yildirim BG, Aksit C, Mutlu M et al. Severity and progression rate of periodontitis are associated with an increased risk of hypertension of patients attending a university clinic. *BMC Oral Health.* 2022; 22(1): 627. DOI: 10.1186/s12903-022-02637-w
58. Zhan Y, Jiao J, Jing W et al. Association between periodontitis and hypertension: cross-sectional survey from the Fourth National Oral Health Survey of China (2015–2016). *BMJ Open.* 2023; 13 (3): e068724. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068724
59. Sofi-Mahmudi A. Is periodontitis associated with hypertension? *Evid Based Dent.* 2020; 21 (4): 132–133. DOI: 10.1038/s41432-020-0137-z
60. Muñoz Aguilera E, Suvan J, Buti J et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2020; 116 (1): 28–39. DOI: 10.1093/cvr/cvz201
61. Xu K, Yu W, Li Y et al. Association between tooth loss and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2022; 123: 104178. DOI: 10.1016/j.jdent.2022.104178
62. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Łabuzek J et al. Periodontitis, Blood Pressure, and the Risk and Control of Arterial Hypertension: Epidemiological, Clinical, and Pathophysiological Aspects-Review of the Literature and Clinical Trials. *Curr Hypertens Rep.* 2021; 23 (5): 27. DOI: 10.1007/s11906-021-01140-x
63. Hwang SY, Oh H, Rhee MY et al. Association of periodontitis, missing teeth, and oral hygiene behaviors with the incidence of hypertension in middle-aged and older adults in Korea: A 10-year follow-up study. *J Periodontol.* 2022; 93 (9): 1283–93. DOI: 10.1002/JPER.21-0706
64. Leng Y, Hu Q, Ling Q et al. Periodontal disease is associated with the risk of cardiovascular disease independent of sex: A meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1114927. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1114927
65. Lanau N, Mareque-Bueno J, Zabalza M. Does Periodontal Treatment Help in Arterial Hypertension Control? A Systematic Review of Literature. *Eur J Dent.* 2021; 15 (1): 168–173. DOI: 10.1055/s-0040-1718244
66. Sharma S, Sridhar S, McIntosh A et al. Periodontal therapy and treatment of hypertension-alternative to the pharmacological approach. A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2021; 166: 105511. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105511
67. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. *Справочник поликлинического врача.* 2011; 7: 8–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23605228>
68. Трухан Л.Ю., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани, и их лекарственной терапии. *Consilium Medicum.* 2014; 1: 79–82. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21493845>
69. Трухан Л.Ю., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Changes in organs and tissues of the oral cavity in diseases of internal organs. *Guide of Polyclinic Doctor.* 2011; 7: 8–14. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23605228> (in Russian).
70. Трухан Л.Ю., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани, и их лекарственной терапии. *Consilium Medicum.* 2014; 1: 79–82. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21493845> (in Russian).
71. Damdoum M, Varma SR, Nambiar M, Venugopal A. Calcium Channel Blockers Induced Gingival Overgrowth: A Comprehensive Review from a Dental Perspective. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2022; 12 (3): 309–22. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_57_22
72. Ustaoglu G, Erdal E, Karas Z. Influence of different anti-hypertensive drugs on gingival overgrowth: A cross-sectional study in a Turkish population. *Oral Dis.* 2021; 27 (5): 1313–9. DOI: 10.1111/odi.13655
73. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis.* 2011; 219 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030
74. Landi L, Grassi G, Sforza NM, Ferri C; Italian working group on Hypertension and Periodontitis (Hy-Per Group). Hypertension and Periodontitis: An Upcoming Joint Report by the Italian Society of Hypertension (SIIA) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIdP). *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021; 28 (1): 1–3. DOI: 10.1007/s40292-020-00430-w
75. Del Pinto R, Landi L, Grassi G et al; Italian working group on Hypertension, Periodontitis (Hy-Per Group). Hypertension and Periodontitis: A Joint Report by the Italian Society of Hypertension (SIIA) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIdP). *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021; 28 (5): 427–38. DOI: 10.1007/s40292-021-00466-6

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Поступила в редакцию: 05.07.2023

Поступила после рецензирования: 21.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

Anatoly F. Sulimov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Dentist. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Received: 05.07.2023

Revised: 21.07.2023

Accepted: 03.08.2023



Проявление патологии сердечно-сосудистой системы на слизистой оболочке ротовой полости и красной кайме губ

И.К. Луцкая✉, В.С. Камышников

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

✉lutskaja@mail.ru

Патологические изменения тканей полости рта нередко сопровождают общие заболевания организма, в том числе сердечно-сосудистую недостаточность. Знание врачом общей практики, терапевтом, кардиологом манифестных проявлений со стороны слизистой оболочки при ишемической болезни сердца позволяет обеспечить своевременное направление пациентов к стоматологу для проведения им лечебно-профилактических мероприятий. Последние служат предупреждению осложнений, усугубляющих степень тяжести.

Ключевые слова: заболевания слизистой оболочки полости рта; элементы поражения.

Для цитирования: Луцкая И.К., Камышников В.С. Проявление патологии сердечно-сосудистой системы на слизистой оболочке ротовой полости и красной кайме губ. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 69–73. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00274

Original article

Manifestation of cardiovascular pathology on oral mucosa and red lip border

Irina K. Lutskaya✉, Vladimir S. Kamyshnikov

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

✉lutskaja@mail.ru

Abstract

Pathological changes in oral tissues often accompany general diseases of the body, including cardiovascular failure. Knowledge by a general practitioner, therapist, cardiologist of manifest manifestations from the mucous membrane in coronary heart disease makes it possible to ensure timely referral of patients to a dentist for medical and preventive measures. The latter serve to prevent complications that aggravate the severity.

Key words: diseases of the oral mucosa; elements of the lesion.

For citation: Lutskaya I.K., Kamyshnikov V.S. Manifestation of cardiovascular pathology on oral mucosa and red lip border. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 69–73 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00274

Сердечно-сосудистые заболевания часто сопровождаются патологическими процессами со стороны тканей и органов полости рта и околоротовой области [1, 2]. Компенсированные формы сердечной недостаточности не вызывают существенных изменений, однако проявления на слизистой оболочке полости рта (СОПР) прогрессируют с развитием общего заболевания и коррелируют со степенью нарушения кровообращения. Особенности цвета слизистой оболочки не являются специфическими: изменения могут наблюдаться при артериальной гипертензии, ревматизме, атеросклерозе и других формах сердечной недостаточности. Слизистая оболочка, покрывающая десны, легко кровоточит. Пародонтит при ишемической болезни сердца считается сопутствующей патологией, однако обострившееся течение может способствовать ухудшению общего состояния [3, 4]. В отдельных случаях формируется очаг хронического сепсиса. При декомпенсированных формах общего заболевания появляется цианотичность губ, отечность языка, возможно прикусывание губ и щек. Острые края зубов, ортопедические конструкции способствуют травмированию слизистой обо-

лочки с развитием эрозивной или язвенной поверхности [5]. При гипертонической болезни появление пузырей в ротовой полости авторы объясняют разрывом мелких сосудов вследствие повышения проницаемости и ломкости стенок капилляров. Еще одна группа нарушений структуры и функции СОПР зависит от побочных эффектов лекарственных средств, назначаемых при патологии сердечно-сосудистой системы [6]. Знание врачом-терапевтом ранних проявлений со стороны слизистой оболочки позволяет пациенту своевременно получить рекомендации стоматолога по разделу профилактики тяжелых осложнений и санации полости рта.

Целью настоящего исследования служил анализ основных клинических проявлений со стороны тканей и органов полости рта, сопровождающих сердечно-сосудистые заболевания, их патогенетических связей.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации и результатов тщательного опроса пациентов на стоматологическом амбулаторном приеме. Воз-

раст представителей обоего пола составлял 30–70 лет. Женщин было на 20% больше, чем мужчин. Осмотр слизистой оболочки производился в соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в стоматологическом кабинете при естественном освещении (пациент находится в положении сидя). Кроме стандартного стоматологического набора инструментов использовались оптические системы, выполнялась фоторегистрация клинической картины. Каждый пациент получил необходимое лечение у стоматолога, включающее тщательную санацию полости рта с пломбированием дефектов зубных тканей. Осуществлялось устранение травмирующих факторов, удаление зубных отложений, рациональное протезирование.

Результаты и обсуждение

Анализ ретроспективного исследования медицинской документации и результатов опроса пациентов показал, что количество таковых в возрасте 60 лет и старше составляло около 20% от общего числа стоматологических больных. На наличие ишемической болезни сердца и стенокардии указывали 43% респондентов. Сочетание ишемии, стенокардии и гипертензии наблюдалось у 26%, в 8% зарегистрировано сочетание ишемической болезни и сахарного диабета. Столько же отмечено нарушений сердечного ритма. В старшем возрасте около 45% обследованных лиц принимали гипотензивные или иные «сердечные» препараты. Около 55% респондентов имели смутное представление о своем артериальном давлении. Таким образом, более 1/2 пациентов составляют группу риска при проведении стоматологических вмешательств.

Изучение состояния слизистой оболочки, органов полости рта и красной каймы губ у всех больных с нарушениями сердечно-сосудистой системы выявило изменение цвета слизистой СОПР. Последняя может быть бледной либо синюшной. В ряде случаев расширяются кровеносные сосуды, что особенно четко отмечается в подъязычной области (рис. 1). Повышается ломкость и проницаемость сосудистой стенки. В результате слизистая становится ранимой, легко травмируется и кровоточит, особенно в области десневого края. При наличии острых краев зубов, пломб или протезов, привычном кусании щек и губ на слизистой появляются болезненные эрозии, которые плохо заживают. Усугубляет клиническую картину плохой уход за зубами, наличие зубного налета.

При декомпенсированных формах сердечно-сосудистой недостаточности обычно развивается цианотичность и отечность СОПР. Отек языка и щек проявляется отпечатками зубов, может затрудняться речь или глотание. Красная кайма губ также становится цианотичной. На участках, прилежащих к кариозным зубам или нерационально изготовленным протезам, слизистая травмируется, может развиваться гиперплазия (рис. 2).

При гипертонической болезни могут появляться пузыри с серозным или кровянистым содержимым, так

Рис. 1. Выраженный сосудистый рисунок в подъязычной области.
Fig. 1. Apparent vascular pattern in the sublingual space.



называемый пузырьный синдром. Последний характеризуется наличием единичных субэпителиальных пузырей с плотной крышкой (рис. 3). Чаще возникает у женщин в возрасте от 40 до 75 лет. При опросе установлено, что 66% страдающих ишемической болезнью сердца периодически отмечали появление на СОПР (боковые поверхности языка, мягкое небо, щеки по линии смыкания зубов) пузырей с геморрагическим содержимым. Последние обычно исчезали без всякого лечения через 2–3 дня. Развитие пузыря чаще всего бывает связано с повышением артериального давления, о котором пациент может не подозревать. Излюбленная локализация – боковые поверхности языка, слизистая щек, мягкого неба. Полученные результаты исследования соответствуют данным литературы: описано внезапное обнаружение пузыря, нередко в процессе приема пищи. Имея толстую крышку, он может существовать в неизменном виде от нескольких часов до двух дней. Обратное развитие происходит самостоятельно посредством вскрытия пузыря либо рассасывания его содержимого. При вскрытии крышки на фоне гиперемии слизистой оболочки образуется эрозия, покрытая белесоватым налетом. Выраженного воспаления не наблюдается. Симптом Никольского, как правило, отрицателен в отличие от пузырчатки. В мазках – отпечатках с поверхности эрозий – акантолитические клетки отсутствуют. Эпителизация поврежденной

Рис. 2. Гиперплазия десневого края.
Fig. 2. Gingival hyperplasia.



Рис. 3. Пузырек с кровянистым содержанием.
Fig. 3. Hemorrhagic blister.



поверхности происходит спонтанно в течение 3–7 дней, что зависит от размеров эрозии (рис. 4). При плохой гигиене полости рта у пациентов с ослабленным иммунитетом воздействие патогенных микроорганизмов может привести к развитию язвы, длительно не заживающей. Специальная проба Кулаженко обнаруживает сни-

Рис. 4. Эпителизирующаяся эрозия на слизистой оболочке щеки.
Fig. 4. Epithelialization of erosion on the buccal mucosa.



Рис. 5. Десквамация эпителия сосочков языка.
Fig. 5. Desquamation of the lingual papillae epithelium.



жение стойкости капилляров к вакууму у больных с пузырно-сосудистым синдромом.

Для ишемической болезни сердца свойственны расстройства чувствительности со стороны органов полости рта: болевой, тактильной, вкусовой. Они бывают связаны с десквамацией эпителия, покрывающего вкусовые сосочки языка (рис. 5). Могут появляться неприятные ощущения в виде жжения, покалывания. Они

распространяются на весь язык, губы, небо, приобретая стойкие мучительные признаки глоссодинии. Характерным свойством является исчезновение или ослабление чувства жжения во время еды. Местно используется «отвлекающая» терапия, требуется общее лечение, в том числе у невролога, психолога.

Для острого инфаркта миокарда характерно появление микротрещин на слизистой оболочке, напрямую связанных с обширностью инфаркта. Отсутствие своевременной диагностики приводит к развитию впоследствии обширных раневых поверхностей, в частности эрозий или язвы.

У пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы могут развиваться хейлиты и глосситы как симптоматические, так и самостоятельные. В любом случае требуются дополнительные терапевтические воздействия.

У подавляющего большинства пациентов с ишемической болезнью сердца имел место хронический гингивит, при котором слизистая оболочка десны гиперемирована, отечна, может быть цианотична. У практически здоровых пациентов аналогичного возраста катаральный гингивит отмечался в 42% случаев, лучше поддавался местному лечению. Большинство пациентов с сердечной недостаточностью страдали генерализованным пародонтитом, который отличается воспалением десны, деструкцией альвеолярной кости, нарушением окклюзии (смещения и подвижности зубов). В зависимости от степени тяжести пародонтита больной предъявляет жалобы от незначительной кровоточивости, болезненности десен до выраженной болевой реакции, подвижности зубов, гноетечения из зубодесневых карманов. Тяжелое течение сопровождается нарушением общего самочувствия.

Патологические изменения со стороны органов полости рта в ряде случаев бывают обусловлены постоянным приемом гипотензивных и других препаратов, которые могут вызывать снижение скорости секреции слюнных желез. В результате развивается вначале легкая, а затем более существенная или даже мучительная сухость полости рта в зависимости от дозы или длительности приема препаратов. Установлено, что ксеростомия (сухость СОПР) как побочный эффект воздействия лекарственных средств наблюдается у 33–52% лиц пожилого возраста. При хронической сухости слизистой оболочки пациент начинает испытывать затруднения во время разговора, приема пищи, нарушается ощущение ее вкуса. Уменьшение количества слюны приводит к появлению шероховатости языка, чувству жжения, повышению скорости образования зубного налета. В результате ксеростомия значительно повышает риск развития кариеса, некариозных поражений, также заболеваний пародонта и СОПР. По данным литературы, частота встречаемости кариеса у лиц, принимающих гипотензивные препараты, на 60% выше, чем в группе контроля.

Результатом снижения иммунитета и местной резистентности тканей может стать развитие грибковой ин-

фекции. Чаще всего происходит образование налета на языке, вначале белого творожистого, характерного для острого кандидоза. Затем налет уплотняется и пигментируется в зависимости от принимаемой пищи. После успешного лечения периодически наступает рецидив, эффективность терапии снижается.

Клинические проявления изменений в состоянии СОПР, наблюдаемые при ишемической болезни сердца как основной форме сердечно-сосудистых заболеваний, позволяют считать, что лежащие в ее основе атерогенные нарушения развиваются преимущественно по лепоперекисному и метаболически-латентному их вариантам. Если первый связан с формированием мембранной патологии вследствие активации процессов перекисного окисления липидов и белков, то второй – с повышением проницаемости стенки сосудов. И тот и другой механизмы обуславливают нарушение морфофункциональных свойств мелких сосудов, вызывающего изменение микроциркуляции и повышение проницаемости стенки сосудов.

Причинами этих изменений может быть дисфункция эндотелия, вызываемая преобладанием секреции оксида азота на фоне относительного уменьшения секреции ангиотензина 1, эндотелина 1, гомоцистеина. Если первый метаболит вызывает расширение сосудов, то последние три – напротив, сужение, что не может не привести к нарушению микроциркуляции в СОПР.

Сделанное наблюдение об эффективности использования масляных эмульсий витамина А, как одного из антиоксидантов, дает основание полагать, что к местным изменениям в СОПР причастна активация процессов свободно-радикального окисления липидов и белков, вызываемая антиоксидантной недостаточностью.

Причиной этому может быть гипоксия, обуславливаемая сердечно-сосудистой недостаточностью.

Несомненно, имеет значение и часто сопровождающее течение ишемической болезни сердца нарушение в системе свертывания крови.

Лабораторная диагностика указанных нарушений состоит в использовании биомаркеров функции эндотелия, к числу которых относятся: определения эндотелина-1 и Big-эндотелина, гомоцистеина, оксида азота, тромбаксана, тромбомодулина, натриуретического С-пептида.

Для лабораторного подтверждения липоперекисного варианта развития атеросклероза целесообразно определение общей антиокислительной активности отдельных антиоксидантов плазмы (сыворотки) крови (альфа-токоферола, церулоплазмينا) и определение содержания малонового диальдегида (ТБК-активных веществ, т.е. веществ, дающих положительную реакцию с тиобарбитуровой кислотой) как основного продукта активации процессов перекисного окисления липидов.

Выполнение коагулограммы (по показаниям) включает в себя определение активированного частичного тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения (МНО), Д-димеров, фибриногена.

При этом базовыми исследованиями при ишемической болезни сердца, в 95% случаев вызываемой атерогенными нарушениями в организме, являются определение холестерина, альфа-холестерола и триацилглицеринов.

Заключение

Болезни сердечно-сосудистой системы нередко проявляются патологическими изменениями органов и тканей ротовой полости. Если в развитии названных симптомов основное значение придается общему состоянию организма, то местные симптоматические и патогенетические воздействия позволяют существенно улучшить состояние органов и систем полости рта, предупредить осложнения в виде присоединения вторичной инфекции. Из индивидуальных мер, в первую очередь, следует назвать гигиену полости рта с лечебно-профилактиче-

скими зубными пастами. Использовать нужно мягкую зубную щетку и двукратную чистку зубов: утром и вечером. Рекомендуется применение полосканий настоем трав, эликсирами, антисептиками. Назначаются аппликации масляных растворов витаминов А, Е, мазей на основе метилурацила, солкосерила. Лечению основного заболевания в обязательном порядке сопутствует санация зубов и пародонта. Роль врача-терапевта и кардиолога заключается в направлении пациента к стоматологу для диспансерного наблюдения. В ряде случаев на основании клинических проявлений стоматолог может заподозрить патологию сердечно-сосудистой системы и направить пациента для обследования и консультации компетентного специалиста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Борк К., Бургдорф В., Хеде Н. Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство: пер. с нем. Москва: Медицинская литература, 2011.
Bork K, Burgdorf V, Hede N. Diseases of the mucous membrane of the oral cavity and lips. Clinic, diagnosis and treatment. Atlas and manual. Translated from German. Moscow: Medical Literature, 2011. (in Russian).
- Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Москва: ОАО «Стоматология», 2001.
Danilevskii NF, Leontev VK, Nesin AF, Rahnii ZhI. Zaboлевaniya slizistoi obolochki polosti rta. Moskva: ОАО «Stomatologiya», 2001. (in Russian).
- Аболмасов Н.Н. Стратегия и тактика профилактики заболеваний пародонта. Стоматология. 2003; (4): 34–9.
Abolmasov NN. Strategy and tactics of prevention of periodontal diseases. Dentistry. 2003; (4): 34–9 (in Russian).
- Демьяненко Е.А. Оптимизация вторичной профилактики воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21. БГМУ. Минск, 2005.
Demyanenko EA. Optimization of secondary prevention of inflammatory periodontal diseases: Abstract. dis. ... Cand. Sci. (Med.): 14.00.21. BSMU. Minsk, 2005 (in Russian).
- Луцкая И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта: 2-е изд. Москва: Медицинская литература, 2007.
Lutskaya IK. Diseases of the oral mucosa: 2nd ed. Moscow: Medical Literature, 2007 (in Russian).
- Лекарственные средства РУП «Белмедпрепараты»: пособие. Минск: Донарит, 2013.
Medicines of RUE "Belmedpreparaty": a manual. Minsk: Donarit, 2013 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Луцкая Ирина Константиновна – проф., д-р мед. наук, проф. каф. терапевтической стоматологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО).
E-mail: lutskaja@mail.ru

Камышников Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической лабораторной диагностики, Белорусская медицинская академия последипломного образования (БелМАПО)

Поступила в редакцию: 15.08.2023

Поступила после рецензирования: 21.08.2023

Принята к публикации: 07.09.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Irina K. Lutskaya – Full Prof., Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.
E-mail: lutskaja@mail.ru

Vladimir S. Kamyshnikov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Received: 15.08.2023

Revised: 21.08.2023

Accepted: 07.09.2023

Кальцифицирующая фиброзная опухоль желудка: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение

Т.В. Новикова¹, А.Н. Вербовский¹, Г.Р. Сетдикова¹, В.М. Тюрина¹, Е.Р. Еремеева¹, В.Е. Шикина¹, А.В. Семенов^{1,2}✉

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

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

✉semenkov@inbox.ru

Аннотация

Актуальность. Кальцифицирующая фиброзная опухоль – это редкое доброкачественное мезенхимальное новообразование с преимущественной локализацией в конечностях, шее и глубоких мягких тканях и единичными описанными случаями локализации в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В англоязычной литературе описано около 25 случаев данной опухоли, развившейся в стенке желудка.

Цель исследования. Анализ публикаций, посвященных кальцифицирующим фиброзным опухолям органов ЖКТ. Представление собственного редкого клинического наблюдения кальцифицирующей фиброзной опухоли желудка.

Материалы и методы. Представлены анализ литературы о кальцифицирующих фиброзных опухолях органов ЖКТ. В связи с редкостью кальцифицирующей фиброзной опухоли желудка приводим собственное клиническое наблюдение.

Результаты. Демонстрация эффективного эндоскопического лечения пациента 51 года с кальцифицирующей фиброзной опухолью тела желудка.

Заключение. Детальный анализ литературы демонстрирует, что применение современных методов диагностики приводит к увеличению частоты выявления кальцифицирующих фиброзных опухолей органов ЖКТ. Она может быть не такой редкой для органов ЖКТ, как считалось ранее. Несмотря на то что клинические и визуализационные данные малоспецифичны и окончательная верификация возможна только после морфологического исследования, врачам смежных специальностей следует помнить о данной опухоли и включать ее в дифференциальный ряд, особенно при выборе хирургического метода лечения.

Ключевые слова: кальцифицирующая фиброзная опухоль, мезенхимальные поражения желудка, дифференциальная диагностика мезенхимальных новообразований и воспалительных псевдоопухолей.

Для цитирования: Новикова Т.В., Вербовский А.Н., Сетдикова Г.Р. и др. Кальцифицирующая фиброзная опухоль желудка: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 74–79. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00275

Original article

Calcifying fibrous tumor of the stomach: a review of the literature and a clinical case

Tatyana V. Novikova¹, Aleksandr N. Verbovsky¹, Galiya R. Setdikova¹, Vlada M. Tyurina¹, Elizaveta R. Eremeeva¹, Valentina E. Shikina¹, Alexey V. Semenov^{1,2}✉

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉semenkov@inbox.ru

Abstract

Relevance. A calcifying fibrous tumor is a rare benign mesenchymal neoplasm with predominant localization in the limbs, neck, and deep soft tissues, and isolated cases of localization in the gastrointestinal tract. About 25 cases of this tumor that developed in the wall of the stomach are described in the English-language literature.

Research goal. A review of the literature on calcifying fibrous tumors of the gastrointestinal tract. Presentation of a rare clinical case of calcifying fibrous tumor of the stomach.

Materials and methods. Analysis of the literature on calcifying fibrous tumors of the gastrointestinal tract. Due to the rarity of calcifying fibrous tumor of the stomach, we present our own clinical case.

Results. Demonstration of effective endoscopic treatment of a 51-year-old patient with a calcifying fibrous tumor of the body of the stomach.

Conclusion. A detailed analysis of the literature demonstrates that the use of modern diagnostic methods leads to an increase in the frequency of detection of calcific fibrous tumors of the gastrointestinal tract. It may not be as rare for the gastrointestinal tract as previously thought. Despite the fact that clinical and imaging data are of little specificity and final verification is possible only after morphological examination, physicians of related specialties should keep this tumor in mind and include it in the differential series, especially when choosing a surgical method of treatment.

Key words: calcifying fibrous tumor, mesenchymal lesions of the stomach, differential diagnosis of mesenchymal neoplasms and inflammatory pseudotumors.

For citation: Novikova T.V., Verbovsky A.N., Setdikova G.R. et al. Calcifying fibrous tumor of the stomach: a review of the literature and a clinical case. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 74–79 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00275

Введение

На долю подслизистых образований приходится примерно 0,3% от всех опухолей желудка, при этом до 80% – это гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), далее в убывающем порядке следуют лейомиомы и шванномы [1]. Кальцифицирующая фиброзная опухоль (КФО) – это редкое доброкачественное мезенхимальное новообразование, впервые описанное в 1988 г. Rosenthal и Abdul-Karim как фиброзная опухоль детского возраста с псаммомными тельцами, так как первоначально считалось, что это поражение мягких тканей, встречающееся только у детей [2]. Позднее, в 1993 г., J. Fetsch и соавт. переименовано в кальцифицирующуюся фиброзную псевдоопухоль [3]. Однако, согласно полученным данным, КФО – это истинное новообразование из-за тенденции к местному рецидиву [4, 5]. Данные опухоли чаще локализуются в конечностях, шее и глубоких мягких тканях [6]. При этом с развитием современных диагностических возможностей компьютерной томографии (КТ), КФО описаны и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ): желудке [4, 7–18], тонкой кишке [4, 5, 7, 9, 16, 19–26], толстой кишке [16, 19, 27], червеобразном отростке и один задокументированный случай, возникший в пищеводе [28, 29].

В настоящее время этиопатогенез КФО до конца не изучен, несмотря на доброкачественную природу новообразований, четкую морфологическую и иммуногистохимическую картину. Имеются предположения о взаимосвязи с травматизацией, болезнью Кастлемана или склерозирующим аутоиммунным заболеванием, связанным с IgG4 [23, 25–27].

В англоязычной литературе описаны около 25 случаев данной опухоли, развившейся в стенке желудка [4, 9–12, 14–23]. Возраст пациентов колебался от 17 до 77 лет (медиана 51 год), с незначительным преобладанием лиц мужского пола (соотношение М:Ж=1:0,7). В большинстве описанных случаев опухоли являлись случайными находками. Специфические клинические симптомы КФО отсутствуют, пациенты могут жаловаться на абдоминальную боль, дискомфорт, тошноту.

Инструментальные исследования, такие как КТ, эндосонография и/или магнитно-резонансная томография, позволяют определить размер и локализацию опухоли, но не выставить окончательный диагноз. Четкая граница опухоли и отложения солей кальция при обычном ультразвуковом исследовании позволяют исключить ГИСО, однако отдифференцировать КФО от других мезенхимальных поражений практически невозможно. При КТ данные новообразования имеют вид хорошо очерченной гомогенной массы с умеренным усилением и кальцификацией и, как правило, солитарное [5, 15, 18, 25, 28].

Морфологическая картина желудочно-кишечных КФО относительно однообразна – это подслизистые образования, размером от 0,5 до 11,0 см (средний – 2,6 см). Макроскопически представляют собой четко очерченные, не инкапсулированные округлые или дольчатые образования плотно-эластичной консистенции белесо-

вато-сероватого цвета, с участками кальцинатов. Микроскопически для КФО характерна триада признаков: выраженный малоклеточный гиалинизированный коллаген; вкрапления кальцинатов (псаммоматозный и/или дистрофический) и воспалительный инфильтрат. Коллагеновый матрикс часто имеет мутовчатый или ярусный рисунок, но может быть и бесформенным [7, 9, 19, 23]. Опухолевые веретеновидные клетки имеют овальные, везикулярные ядра с мелким хроматином и незаметными ядрышками и обильной эозинофильной или амфифильной цитоплазмой. Атипия и фигуры митоза отсутствуют. Воспалительный компонент преимущественно представлен лимфоцитами, плазмócитами, тучными клетками и эозинофилами [9, 13, 18, 21, 30]. В части опухоли присутствует так называемая лимфо-плазмóцитарная манжетка по краю опухоли [14, 18]. При иммуногистохимическом исследовании отмечается положительная реакция с виментином [10, 19] и фактором XIIIa [10, 11, 17]. Иммунореактивность с другими антителами, включая гладкомышечный актин, CD68, десмин и CD34 вариabельна и часто неоднородна. Единственное опубликованное молекулярное исследование [14] показало, что в пяти случаях КФО желудка не содержали мутаций в экзонах 9, 11, 13, и 17 гена *c-KIT*, а также в экзонах 12, 14, и 18 *PDGFRA*. При электронной микроскопии установлено, что веретеновидные клетки представляют собой фибробласты на различных стадиях дифференцировки, что подтверждают иммуногистохимические данные о различной позитивности фибробластных и миофибробластных маркеров.

В связи с редкостью КФО желудка приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больной В., 51 года, обратился с жалобами на периодический дискомфорт в эпигастрии. При эзофагогастродуоденоскопии выявлено неэпителиальное образование желудка (ГИСО?). КТ с контрастированием также показала неэпителиальную опухоль тела желудка (ГИСО). При эндоскопической ультрасонографии (эндоскоп Olympus GF-UCT180 с частотой сканирования 7,5–10,0 МГц) в средней трети тела желудка визуализировано гетерогенное образование округлой формы, размером 2,2×1,7 см, исходящее из четвертого эхографического слоя (мышечный слой), с наличием анэхогенных полостей и гиперэхогенных очагов, дающих гиперэхогенную тень (кальцинаты). Сонографические признаки соответствовали ГИСО желудка.

Учитывая наличие неэпителиального образования задней стенки верхней трети тела желудка (рис. 1.1), исходящего из мышечного слоя, принято решение выполнить эндоскопическую тоннельную резекцию опухоли как вариант закрытого типа эндоскопической полностенной резекции.

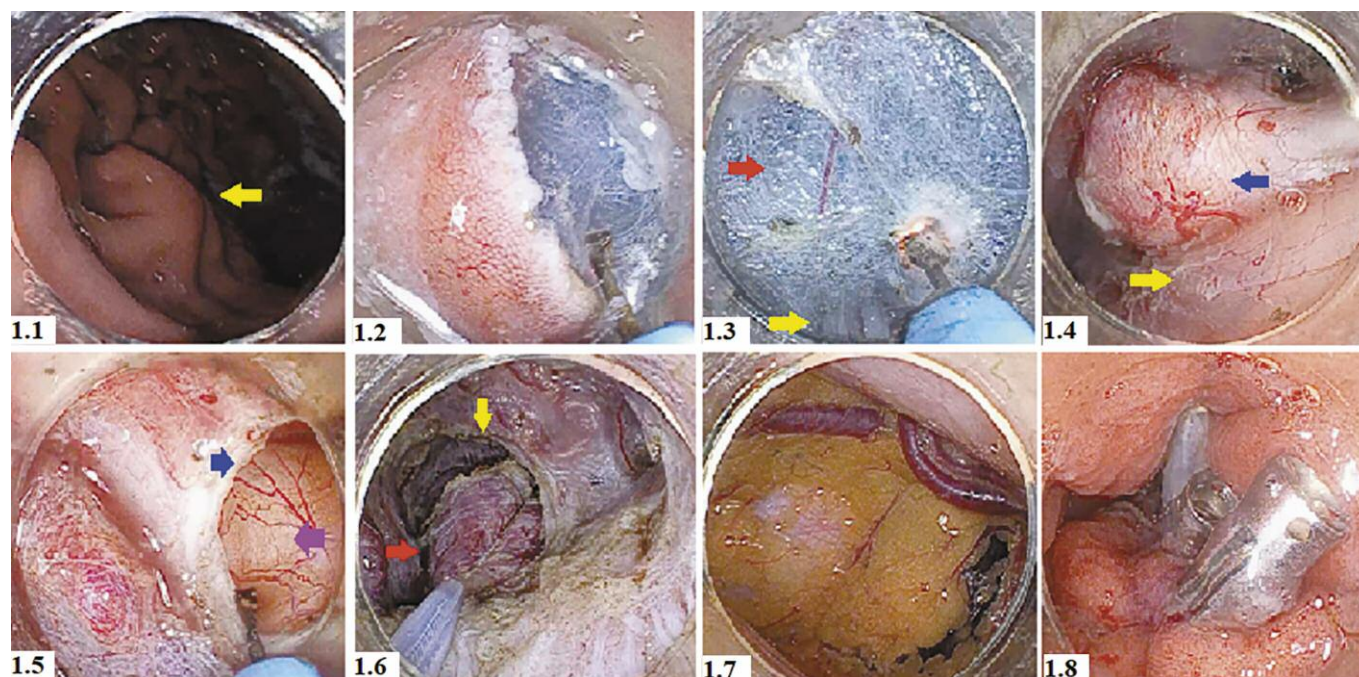
Вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом. Первым этапом выполнена инъекция физиологического раствора с добавлением индигокармина в

Рис. 1. Этапы эндоскопического лечения неэпителиального образования желудка.

- 1.1. Неэпителиальное образование желудка.
- 1.2. Разрез слизистой оболочки желудка (вход в тоннель).
- 1.3. Формирование тоннеля. Красной стрелкой указан подслизистый слой, желтой – мышечный слой.
- 1.4. Образование полностью выделено из волокон подслизистого слоя. Желтой стрелкой указан мышечный слой, синей – образование.
- 1.5. Перфорация мышечного и серозного слоев. Синей стрелкой указан край рассеченного мышечного слоя, фиолетовой – сальник.
- 1.6. Удаленное образование захвачено эндоскопической петлей. Красная стрелка – образование, желтая стрелка – край рассеченных мышечного и серозного слоев.
- 1.7. Свободная брюшная полость.
- 1.8. Разрез слизистой оболочки закрыт эндоскопическими клипсами.

Fig. 1. Stages of endoscopic treatment of a non-epithelial mass of the stomach.

- 1.1. Non-epithelial formation of the stomach.
- 1.2. Section of the gastric mucosa (entrance to the tunnel).
- 1.3. Tunnel formation. The red arrow indicates the submucosal layer, the yellow arrow indicates the muscular layer.
- 1.4. The formation is completely isolated from the fibers of the submucosal layer. The yellow arrow indicates the muscle layer, the blue arrow indicates the formation.
- 1.5. Perforation of the muscular and serous layers. The blue arrow indicates the edge of the dissected muscle layer, the purple arrow indicates the omentum.
- 1.6. The removed mass is captured by the endoscopic snare. The red arrow is the formation, the yellow arrow is the edge of the dissected muscle and serous layers.
- 1.7. Free abdomen.
- 1.8. The mucosal incision is closed with endoscopic clips.



подслизистый слой желудка на расстоянии 5 см проксимальнее образования. Далее выполнен продольный разрез слизистой оболочки протяженностью 2 см эндоскопическим электрохирургическим ножом I-тип (Finemedix). После заведения эндоскопа с монтированным на дистальном конце прозрачным колпачком сформирован эндоскопический тоннель посредством диссекции подслизистого слоя (рис. 1.2). Визуализирована капсула образования белесой окраски. Образование полностью выделено из подслизистого слоя при помощи эндоскопического ножа, затем сформировано перфоративное отверстие мышечного и серозного слоев стенки желудка (рис. 1.3–1.5). После циркулярного разреза мышечных волокон и серозной оболочки – опухоль захвачена эндоскопической петлей и извлечена. Удалено в пределах здоровых тканей (рис. 1.6). Эндоскоп проведен в свободную брюшную полость, данных, подтверждающих наличие жидкостных скоплений, не получено (рис. 1.7); извлечен из тоннеля. Разрез слизи-

стой оболочки желудка (вход в тоннель) полностью закрыт при помощи эндоскопических клипс (рис. 1.8). Образование удалено единым блоком без повреждения капсулы и направлено на морфологическое исследование.

В послеоперационном периоде пациент получал антибактериальную, инфузионную, антисекреторную терапию.

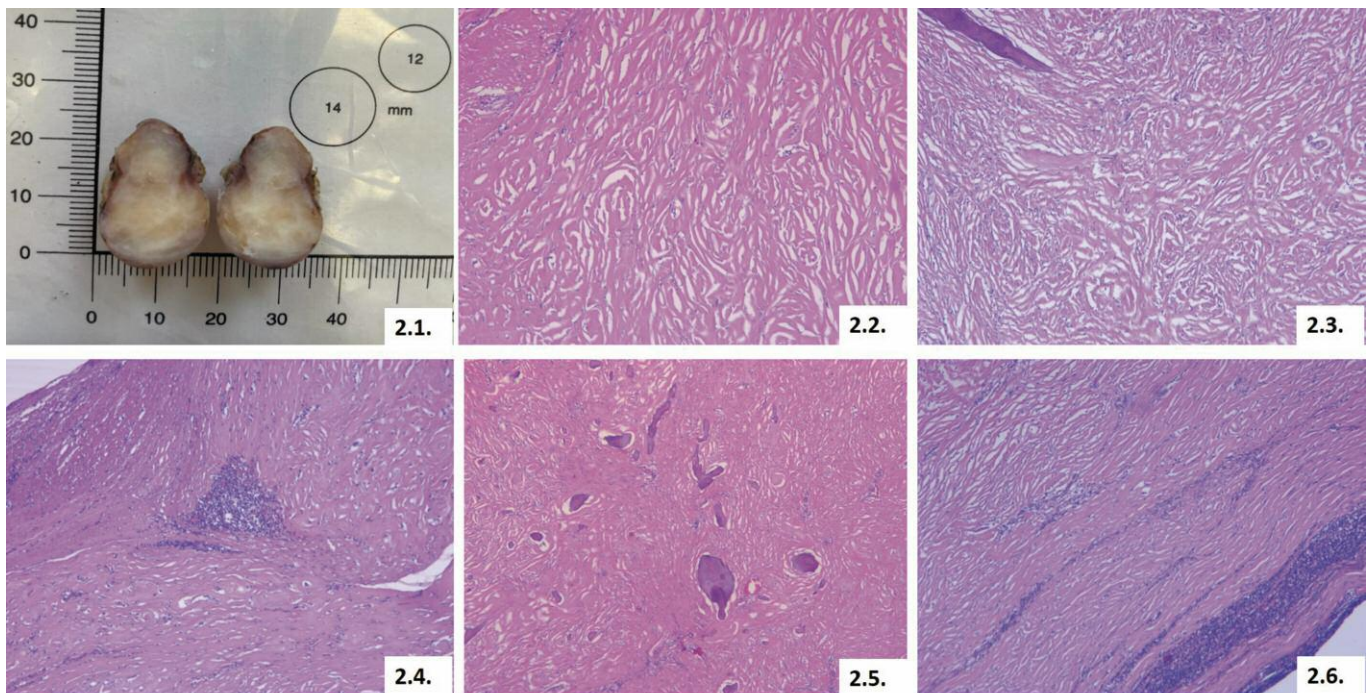
При макроскопическом исследовании образование овоидной формы, размером 2,2×1,5 см. На разрезе белесоватого цвета, волокнистого вида, плотно-эластичной консистенции с участками микрокальцинатов (рис. 2.1). При микроскопическом исследовании опухоль состояла преимущественно из гиалинизированного коллагена (рис. 2.2), инфильтрированного воспалительными клетками с формированием единичных фолликулов без центра размножения (рис. 2.3–2.4), и с обилием кальцификатов (рис. 2.5). По периферии опухоли обнаружена воспалительная манжетка (рис. 2.6).

Рис. 2. Гистологическая картина неэпителиального образования желудка.

- 2.1. Макроскопическое строение опухоли – овоидный фрагмент ткани. На разрезе белесоватого цвета, волокнистого вида, плотно-эластичной консистенции с участками микрокальцинатов.
- 2.2. Скучные веретеновидные клетки в обильном гиалинизированном коллагене с муаровым паттерном. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.
- 2.3. Просматриваются скучные рассеянные воспалительные клетки в гиалинизированном матриксе. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.
- 2.4. Единичные лимфоидные фолликулы без центра размножения. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.
- 2.5. Многочисленные кальцинаты в толще опухоли. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.
- 2.6. Лимфоплазматическая манжетка по краю опухоли. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

Fig. 2. Histological picture of non-epithelial formation of the stomach:

- 2.1. The macroscopic structure of the tumor is an ovoid tissue fragment. On the cut, it is whitish in color, fibrous in appearance, densely elastic in consistency with areas of microcalcifications.
- 2.2. Scanty spindle cells in abundant hyalinized collagen with a moiré pattern. Surround: hematoxylin and eosin, $\times 100$.
- 2.3. Scanty scattered inflammatory cells are seen in the hyalinized matrix. Surround: hematoxylin and eosin, $\times 100$.
- 2.4. Solitary lymphoid follicles without a breeding center. Surround: hematoxylin and eosin, $\times 100$.
- 2.5. Numerous calcifications in the thickness of the tumor. Surround: hematoxylin and eosin $\times 100$.
- 2.6. Lymphoplasmacytic cuff along the edge of the tumor. Surround: hematoxylin and eosin, $\times 100$.



Заключение: кальцифицирующая фиброзная опухоль желудка.

Пациент выписан из стационара на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии. Осложнений отмечено не было.

Обсуждение

КФО представляет собой диагностическую проблему по причине схожести с многочисленными стромальными поражениями желудка. Крайне важно дифференцировать ее от других потенциально более агрессивных и редких мезенхимальных поражений, чтобы минимизировать расширенные хирургические вмешательства. Как и в большинстве описанных случаев, в представленном наблюдении на дооперационном этапе был выставлен диагноз ГИСО.

Для ГИСО не свойственны специфические клинические симптомы. Как в описанном случае, так и по данным литературы пациенты предъявляют признаки абдоминального дискомфорта, а подслизистая локализация данного новообразования становится причиной не-

информативности проведенной биопсии стандартными эндоскопическими щипцами. Как в нашем случае, так и по литературным данным выявляется неспецифическая гистологическая картина – хронический умеренно выраженный гастрит, очаговая фовеолярная гиперплазия. Однако наиболее верной тактикой в диагностике неэпителиальных новообразований желудка размером >20 мм является тонкоигольная биопсия под контролем эндосонографии или биопсия эндоскопическими щипцами после предварительного рассечения слизистой оболочки над образованием [31].

В настоящее время малоинвазивные вмешательства частично заменили традиционные хирургические вмешательства в лечении неэпителиальных новообразований желудка, что отражено в различных международных руководствах [32–34]. Небольшой размер образования (>35 мм), отсутствие данных, подтверждающих метастатическое поражение, и выступающий в просвет желудка тип опухоли являются показаниями к выполнению локальной резекции лапароскопическим методом или методом эндоскопической полностенной

Дифференциальный диагноз <i>Differential diagnosis</i>					
	КФО	Лейомиома	Шваннома	ГИСО	СФО
Factor XIIIa	+	НД	НД	НД	+
CD34	±	–	–	±	+
CD68	±	НД	НД	НД	НД
Smooth muscle actin	±	+	–	±	±
Десмин	±	+	–	–	–
Caldesmon	–	+	НД	+	НД
S100	–	–	+	–	–
CD117	–	–	–	+	–
DOG-1	–	–	–	+	–
β-catenin	–	НД	–	–	±
Примечание. НД – нет данных, «+» – положительно, «-» – отрицательно, «±» – может быть положительно и отрицательно.					

резекции [31]. Так, недавний метаанализ, сравнивающий лапароскопическую клиновидную резекцию с эндоскопической полностенной резекцией показал сравнимую частоту осложнений и рецидивов при аналогичной 5-летней безрецидивной выживаемости в лечении ГИСО желудка [35]. Таким образом, нами был выбран метод эндоскопической полностенной резекции.

В дифференциально-диагностический ряд следует включать мезенхимальные новообразования и воспалительные псевдоопухоли. В первую очередь следует исключать ГИСО, шванному, гиалинизированную лейомиому и солитарную фиброзную опухоль. Не следует забывать и о воспалительной миофибробластической опухоли, реактивной узловатой фиброзной псевдоопухоли, фиброматозе, фиброме Гарднера, склерозирующем мезентерите и амилоидоме [5].

Как и КФО, ГИСО могут быть малоклеточными и содержать кальцинаты. Однако ГИСО обычно состоят из пучков удлиненных веретенообразных клеток с фибриллярной стромой.

Шванномы также могут имитировать КФО – участки малоклеточности, гиалинизации, кальцификации и периферические лимфоидные скопления. Поэтому в первую очередь рекомендуется учитывать строение опухолевых клеток: веретеновидные клетки шванномы имеют характерные извилистые ядра и располагаются среди эктатических гиалинизированных сосудов в вариабельном миксоидном внеклеточном матриксе.

Лейомиомы также могут быть малоклеточными, гиалинизированными и сильно обызвествленными. Тем не менее фасцикулярная архитектура и веретеновидные ядра опухолевых клеток лейомиом обычно достаточны для постановки диагноза.

Литература / References

- Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy*. 2005; 37 (7): 635–45.
- Rosenthal NS, Abdul-Karim FW. Childhood fibrous tumor with psammoma bodies. Clinicopathologic features in two cases. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112 (8): 798–800.
- Fetsch JF, Montgomery EA, Meis JM. Calcifying fibrous pseudotumor. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17 (5): 502–8.
- Nascimento A.F. et al. Calcifying fibrous “pseudotumor”: clinicopathologic study of 15 cases and analysis of its relationship to inflammatory myofibroblastic tumor. *Int J Surg Pathol*. 2002; 10 (3): 189–96.

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) может напоминать КФО в зависимости от степени клеточности и гиалинизации. Морфологически веретеновидные клетки солитарной фиброзной опухоли удлиненные, с розовой цитоплазмой, располагаются в гиалинизированной строме с характерной промежуточной гемангиоперицитарной сосудистой сетью.

Основные иммуногистохимические дифференциально-диагностические особенности мезенхимальных новообразований желудка приведены в таблице.

В описанном случае морфологическая картина не вызвала сомнений, поэтому дополнительные методы исследования, такие как гистохимическое и иммуногистохимическое окрашивание не были применены.

Заключение

Таким образом, мы привели редкое клиническое наблюдение КФО у пациента 51 года, удаленное методом эндоскопической тоннельной резекции. Кальцинирующая фиброзная опухоль преимущественно считалась опухолью глубоких мягких тканей. Однако тщательный обзор литературы и применение современной диагностической аппаратуры при обследовании пациентов свидетельствует о том, что она может быть не такой редкой для ЖКТ, как считалось ранее. Несмотря на то что клинические и визуализационные данные малоспецифичны и окончательная верификация возможна только после морфологического исследования, врачам смежных специальностей следует помнить о данной опухоли и включать ее в дифференциальный ряд, особенно при выборе хирургического метода лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

5. Fletcher CDM, Hogendoorn P, Mertens F. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 2013. P. 321–4.
6. Chorti A, Papavramidis TS, Michalopoulos A. Calcifying Fibrous Tumor: Review of 157 Patients Reported in International Literature. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95 (20): e3690.
7. Kocova L et al. Calcifying fibrous pseudotumour of visceral peritoneum. *Histopathology*. 1997; 31 (2): 182–4.
8. Lee D et al. Calcifying Fibrous Tumor of the Pleura: A Rare Case with an Unusual Presentation on CT and MRI. *J Korean Society Radiology*. 2015; 72: 123.
9. Puccio F et al. Laparoscopic resection of calcifying fibrous pseudotumor of the gastric wall. A unique case report. *Surg Endosc*. 2001; 15 (10): 1227.
10. Delbecq K et al. Calcifying fibrous tumour of the gastric wall. *Histopathology*. 2004; 44 (4): 399–400.
11. Attila T et al. Gastric calcifying fibrous tumor. *Can J Gastroenterol*. 2006; 20 (7): 487–9.
12. Elpek GO, Küpesiz GY, Oğüs M. Incidental calcifying fibrous tumor of the stomach presenting as a polyp. *Pathol Int*. 2006; 56 (4): 227–31.
13. Agaimy A et al. Calcifying fibrous tumor of the stomach: clinicopathologic and molecular study of seven cases with literature review and reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34 (2): 271–8.
14. Fan S-F et al. Gastric calcifying fibrous pseudotumour associated with an ulcer: report of one case with a literature review. *Br J Radiol* 2010; 83: e188–91.
15. Abbadessa B et al. Laparoscopic resection of a gastric calcifying fibrous pseudotumor presenting with ulceration and hematemesis in a teenage patient. *J Surgical Radiology*. 2013; (4): 48–51.
16. Jang KY et al. Calcifying fibrous tumor of the stomach: a case report. *J Korean Surg Soc*. 2012; 83 (1): 56–9.
17. Vasilakaki T et al. Gastric calcifying fibrous tumor: a very rare case report. *Case Rep Oncol*. 2012; 5 (2): 455–8.
18. Ogasawara N et al. Gastric calcifying fibrous tumor removed by endoscopic submucosal dissection. *World J Gastrointest Endosc*. 2013; 5 (9): 457–60.
19. Krishnamurthy J et al. Submucosal Calcifying Fibrous Tumor of Stomach: A Rare Case Report. *World Journal of Pathology*. 2014; 3 (10).
20. Murdock T Lee A, Wilcox R. An unusual cause of upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (10): e95–96.
21. Shi Q et al. Endoscopic diagnosis and treatment of calcifying fibrous tumors. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25 (Suppl. 1): 153–6.
22. George SA, Abdeen S. Gastric Calcifying Fibrous Tumor Resembling Gastrointestinal Stromal Tumor: A Case Report. *Iran J Pathol*. 2015; 10 (4): 306–9.
23. Zhang H, Jin Z, Ding S. Gastric calcifying fibrous tumor: A case of suspected immunoglobulin G4-related gastric disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2015; 21 (6): 423–26.
24. Larson BK, Dhall D. Calcifying Fibrous Tumor of the Gastrointestinal Tract. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139 (7): 943–7.
25. Zámecník M, Dorociak F, Veselý L. Calcifying fibrous pseudotumor after trauma. *Pathol Int*. 1997; 47 (11): 812.
26. Azam M, Husen YA, Pervez S. Calcifying fibrous pseudotumor in association with hyaline vascular type Castleman's disease. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009; 52 (4): 527–9.
27. Kuo T-T, Chen T-C, Lee L-Y. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen (SANT): clinicopathological study of 10 cases with or without abdominal disseminated calcifying fibrous tumors, and the presence of a significant number of IgG4+ plasma cells. *Pathol Int*. 2009; 59 (12): 844–50.
28. Van Dorpe J et al. Is calcifying fibrous pseudotumor a late sclerosing stage of inflammatory myofibroblastic tumor? *Am J Surg Pathol*. 1999; 23 (3): 329–35.
29. Pezhohu MK et al. Clinicopathologic study of calcifying fibrous tumor of the gastrointestinal tract: a case series. *Hum Pathol*. 2017; 62: 199–205.
30. Hill KA, Gonzalez-Crussi F, Chou PM. Calcifying fibrous pseudotumor versus inflammatory myofibroblastic tumor: a histological and immunohistochemical comparison. *Mod Pathol*. 2001; 14 (8): 784–90.
31. Deprez PH et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022; 54 (4): 412–29.
32. Casali PG et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Inter-group Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 4): iv68–iv78.
33. von Mehren M et al. NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18 (12): 1604–12.
34. Landi B et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Inter-group Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 2019; 51 (9): 1223–31.
35. Wang C et al. Safety and efficiency of endoscopic resection versus laparoscopic resection in gastric gastrointestinal stromal tumours: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2020; 46 (4 Pt A): 667–74.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Новикова Татьяна Валерьевна – врач-патологоанатом, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: marilynka@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7409-3276

Вербовский Александр Николаевич – ассистент каф. хирургии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: Verbovsky_a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0831-0973

Сетдикова Галия Равиловна – д-р мед. наук, проф., ФУВ, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: dr.setdikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5262-4953

Тюрина Влада Михайловна – врач-патологоанатом, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-1426-0917

Еремеева Елизавета Романовна – врач-патологоанатом, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: eremeevaelizaveta@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0635-8743

Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: shik-val@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-6672-4269

Семенов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081, ScopusID: 39362227000

Поступила в редакцию: 10.08.2023

Поступила после рецензирования: 21.08.2023

Принята к публикации: 07.09.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana V. Novikova – physician, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: marilynka@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7409-3276

Aleksandr N. Verbovsky – Assistant, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: Verbovsky_a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0831-0973

Galiya R. Setdikova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: dr.setdikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5262-4953

Vlada M. Tyurina – physician, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). ORCID: 0000-0002-1426-0917

Elizaveta R. Eremeeva – physician, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: eremeevaelizaveta@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0635-8743

Valentina E. Shikina – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: shik-val@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6672-4269

Alexey V. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081, ScopusID: 39362227000

Received: 10.08.2023

Revised: 21.08.2023

Accepted: 07.09.2023



Случай синдрома Россолимо–Мелькерсона–Розенталя у ребенка 14 лет с синдромом Дауна

Л.И. Глебова, Е.В. Задюнченко ✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉z777kat@inbox.ru

Аннотация

Синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя не так часто диагностируется в детском возрасте. Отмечено, что у детей синдром протекает как моносимптом в виде макрохейлита. Клиника синдрома может быть отягощена другими соматическими отклонениями, например наличием болезни Дауна у ребенка. При этой болезни видное место занимают изменения слизистой оболочки полости рта, языка, губ. На губах появляются рецидивирующие трещины, наиболее резко проявляющиеся к периоду полового созревания. Лечение больных с синдромом Россолимо–Мелькерсона–Розенталя в сочетании с болезнью Дауна обычно проводят врачи различных специальностей (дерматологи, стоматологи, неврологи).

Ключевые слова: синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя, макрохейлит, дети, отек губ, болезнь Дауна.

Для цитирования: Глебова Л.И., Задюнченко Е.В. Случай синдрома Россолимо–Мелькерсона–Розенталя у ребенка 14 лет с синдромом Дауна. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 6 (4): 80–82. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00276

Clinical Case

Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome in 14 years old child with Down's syndrome. Case report

Larisa I. Glebova, Ekaterina V. Zadionchenko ✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉z777kat@inbox.ru

Abstract

Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome is not so often diagnosed in childhood. It is noted that children's syndrome occurs as a monosymptom in the form of macrocheilitis. The clinic of the syndrome can be aggravated by other somatic abnormalities, for example, the presence of Down's disease in a child. In this disease, a prominent place is occupied by changes in the mucous membrane of the oral cavity, tongue, lips. Recurrent cracks appear on the lips, most sharply manifested by the period of puberty. Treatment of patients with Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome in combination with Down's disease is usually carried out by doctors of various specialties (dermatologists, dentists, neurologists).

Key words: Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome, macrocheilitis, children, lip edema, Down's disease.

For citation: Glebova L.I., Zadionchenko E.V. Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome in 14 years old child with Down's syndrome. Case report. *Clinical review for general practice*. 2023; 6 (4): 80–82 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00276

Синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя (СРМР) – это сочетание макрохейлита, складчатого языка и паралича лицевого нерва. Сочетание у одного больного всех трех симптомов бывает далеко не всегда (в 20–30% случаев). Основным симптомом СРМР является гранулематозный макрохейлит (синоним: орофасциальный гранулематоз). При моносимптомном течении болезни говорят о хейлите Мишера [1]. В некоторых случаях макрохейлит рассматривают как симптом саркоидоза, т.е. болезни Бенье–Бека–Шаумана [2, 3].

Отек губы может возникнуть сразу в области всей губы, либо захватить ее часть. У части больных отек исчезает быстро, а у других постепенно. Однако полностью, как правило, отечность не уходит. После ряда обострений болезни отек приобретает выраженный стойкий характер. Больные жалуются на чувство напряжения, распирания губы, неловкость при разговоре, дискомфорт при принятии пищи [4].

Отечность в области щек (парейт) обычно сочетается с макрохейлией.

Вторым по частоте симптомом является неврит лицевого нерва. Этот симптом у ряда больных сопровождается болями, но бывает не всегда, при его наличии больные уходят на лечение к невропатологам [5].

Третьим симптомом СРМР является складчатый язык, т.е. особая форма макроглоссита – гранулематозный глоссит. Гистологически при СРМР обнаруживается гранулематозное воспаление. В измененных тканях встречаются мелкие округлые формы гранулемы. Морфологический характер гранулем варьирует в течение заболевания. Возможны туберкулоидные, саркоидные, лимфогодулярно-плазматические гранулемы [6, 7].

СРМР – редкий нервно-слизистый-кожный синдром. Этиология всех трех форм болезни остается неясной. Сопутствующие заболевания включают болезнь Крона, мигренозные головные боли, судороги [8], в описываем-

Рис. 1. Больной П., 14 лет. Вывернутая наружу губа в виде хоботка.
Fig. 1. Patient P. aged 14. The lip turned outward to form a snout.

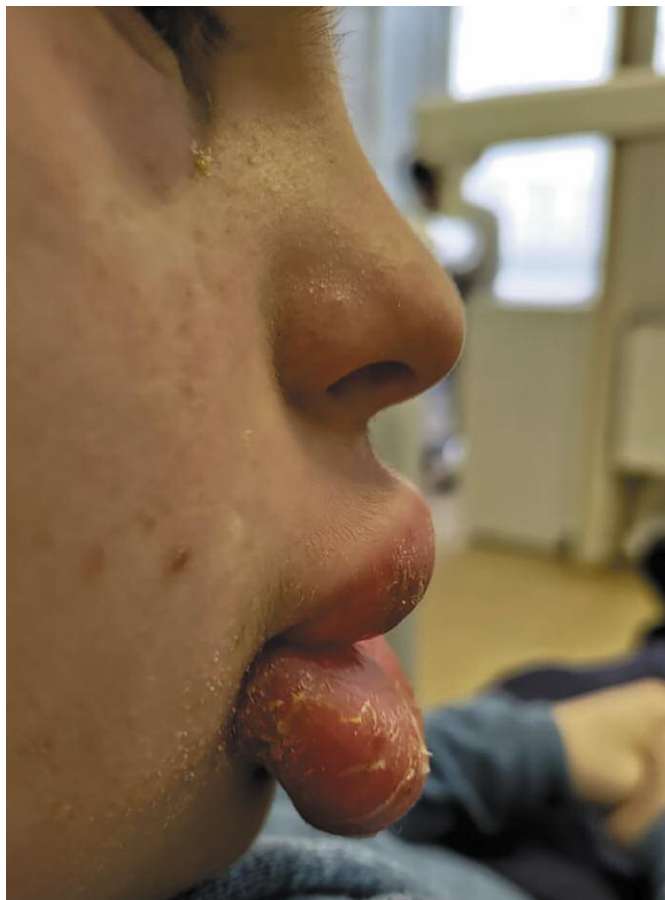


Рис. 2. Больной П., 14 лет. Красная кайма губ с выраженным отеком тканей и многочисленными трещинами.
Fig. 2. Patient P. aged 14. The vermillion border with severe tissue edema and multiple cracks.



мом нами случае у мальчика 14 лет – выраженные симптомы болезни Дауна. Подобная коморбидность является достаточно редким сочетанием [9].

Клинический случай

Больной П., 14 лет, наблюдался нами в амбулаторно-поликлиническом центре стоматологии в ГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Впервые пришел на прием с матерью, так как по месту жительства у стоматологов от предлагаемых методов лечения улучшения не было.

Анамнез заболевания. После рождения в течение первого года жизни мальчику был поставлен диагноз: болезнь Дауна. По мере роста ребенка симптомы болезни Дауна проявлялись довольно ярко (имбецильность, узкая складка между веками, слегка выступающий лобный бугор, маленький тупой нос, пятнистая гиперемия кончика носа, мышечная гипотрофия и др.).

В возрасте 7 лет мальчик стал посещать коррекционную школу. В 9 лет стала быстро развиваться макрохейлия. Сначала верхняя, а затем и нижняя губа увеличились в размерах в несколько раз, появились мелкие и глубокие трещины. Мальчик стал жаловаться на чувство распирания губ, неловкость при приеме пищи. Отечность и припухлость обеих губ сначала держалась в течение двух месяцев, затем губы чуть уменьшались в размере. Такие внезапные отеки за прошедшие годы

возникали 3–4 раза в год, губы увеличивались в несколько раз, отек переходил на слизистую щек. Пареза лицевого нерва не возникало. Ребенок консультирован стоматологами. Точный диагноз поставлен не был.

Клинический осмотр. Патологический процесс располагается на красной кайме верхней и нижней губы. Ткани обеих губ имеют плотную мягкую эластическую консистенцию, губы умеренно напряжены, ямки при надавливании не остаются. Губы увеличены в размере значительно, утолщены, выпячены; вовлекается в процесс слизистая оболочка губ, определяется отечность наподобие хоботка, что выворачивает красную кайму губ к наружи (рис. 1). Цвет губ не изменен. При осмотре слизистой полости рта на обеих щеках наблюдается отек, напоминающий безболезненное подушкообразное вздутие. Слизистая оболочка бледно-розовая, с участками вдавления – отпечатками зубов. На красной кайме обеих губ имеются многочисленные безболезненные мелкие средние и довольно глубокие трещины (рис. 2). Пареза лицевого нерва не выявлено. Дорсальная поверхность языка без выраженной складчатости. Ухудшение состояния губ возникало чаще в осенне-зимний период, но не отличалось цикличностью, а носило хаотичный характер.

Результаты клинико-диагностического обследования. Клинический анализ крови: эритроциты – $4,32 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 138 г/л; лейкоциты –

8×10^9 /л; палочко-ядерные нейтрофилы – 2%; сегментоядерные нейтрофилы – 62%; эозинофилы – 2%; лимфоциты – 5%; моноциты – 1%; тромбоциты – 308×10^9 /л; СОЭ – 8 мм/ч.

Клинический анализ мочи: плотность – 1,2; плоский эпителий – 1–2 в поле зрения; белок не обнаружен; эритроциты не обнаружены; глюкоза – 5,4 ммоль/л.

Ребенок учится в коррекционной школе. Выявлены неврологические изменения (вредные привычки): часто облизывает и покусывает губы, грызет ногти на пальцах рук, кончики карандашей, ручек. Приходится преодолевать сопротивление ребенка при обработке трещин на красной кайме губ мазями. После сбора анамнеза, осмотра ребенка и оценки результатов клинических ана-

лиз был поставлен диагноз: синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя. При СРМР прогноз благоприятный, однако у ряда больных он может принимать тяжелое осложненное течение вследствие вовлечения в процесс гортани, трахеи, носоглотки, а также присоединения ангиодистрофических расстройств. В литературных источниках не найдено доказательства терапевтических вмешательств для лечения СРМР.

Цель нашей статьи привлечь внимание к клинике этого заболевания, его малосимптомным формам и более редким сочетаниям с другими заболеваниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Rogers RS 3rd. Melkersson–Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Dermatol Clin* 1996 Apr;14 (2): 371–9.
2. Боровский Е.В., Машкилейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Медицина, 1984.
Borovskij E.V., Mashkilejson A.L. Zabolevaniya slizistoj obolochki polosti rta i gub. Moscow: Medicina, 1984 (in Russian).
3. Глебова Л.И., Ключникова Д.Е. и др. Синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя. Современный взгляд на этиологию, патогенез дифференциальная диагностика заболевания. *Дерматология. Consilium Medicum*. 2019; 3: 46–8.
Glebova L.I., Klyuchnikova D.E. et al. Sindrom Rossolimo–Mel'kersona–Rozentalya. Sovremennij vzglyad na etiologiyu, patogenez differencial'naya diagnostika zabolevaniya. *Dermatologiya. Consilium Medicum*. 2019; 3: 46–8 (in Russian).
4. Глебова Л.И., Задонченко Е.В., Ключникова Д.Е. Редкий случай синдрома Россолимо–Мелькерсона–Розенталя у ребенка 12 лет. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021; 5: 45–7.
5. Glebova L.I., Zadionchenko E.V., Klyuchnikova D.E. Redkij sluchaj sindroma Rossolimo–Mel'kersona–Rozentalya u rebenka 12 let. *Clinical review for general practice*. 2021; 5: 45–7 (in Russian).
5. Wehl G, Rauchenzauner M. A systematic review of the literature of the tree related disease entities cheilitis ganulematosa, orofacial granulomatosis and Melkerson–Rosental Syndrome. *Curr Pediatr Rev* 2018; 14 (3): 196–203.
6. Gavioli CFB, Nico MMS, Florezi GP, Lourenço SV. The histopathological spectrum of Melkersson–Rosenthal syndrome: Analysis of 47 cases. *J Cutan Pathol* 2020; 47: 1010–7.
7. Elias MK, Mteen FJ, Weiler CR. The Melkerson–Rosenthal syndrome: a retrospective study of biopsied cases. *J Neurol* 2013; 260 (1): 138–43.
8. Gavioli CF, Florezi GP, Lourenço SV, Nico MM. Clinical Profile of Melkersson–Rosenthal Syndrome/Orofacial Granulomatosis: A Review of 51 Patients. *J Cutan Med Surg* 2021; 25 (4): 390–6.
9. Greco M, Fiorillo MA, Ribuffo D et al. Melkersson–Rosenthal syndrome associated with Down syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14 (7): 639–42.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глебова Лариса Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6497-7062

Задонченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Поступила в редакцию: 26.06.2023

Поступила после рецензирования: 11.07.2023

Принята к публикации: 27.07.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa I. Glebova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6497-7062

Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Received: 26.06.2023

Revised: 11.07.2023

Accepted: 27.07.2023



Клиническая задача для самоконтроля.

Пациент 65 лет с фибрилляцией предсердий

Л.И. Дворецкий✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉dvoretski@mail.ru

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Клиническая задача для самоконтроля. Пациент 65 лет с фибрилляцией предсердий. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 83–84. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00277

Clinical case for self-monitoring. Patient aged 65 with atrial fibrillation

Leonid I. Dvoretzky✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉dvoretski@mail.ru

For citation: Dvoretzky L.I. Clinical case for self-monitoring. Patient aged 65 with atrial fibrillation. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 83–84 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00277

В стационар машиной скорой помощи доставлен 65-летний больной. Найден дома родственниками лежащим на полу, не в состоянии самостоятельно подняться. Со слов родственников, страдает сахарным диабетом, по поводу которого получает сахароснижающие препараты. До настоящего момента чувствовал себя удовлетворительно.

Объективно: состояние тяжелое. Уровень сознания – оглушение. Кожа влажная. Гиперемия правой половины лица. Дыхание везикулярное, хрипы не прослушиваются. Частота дыхания – 18/мин. Тоны сердца приглушены аритмичны. Артериальное давление – 150/90 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 88/мин. Пастозность голеней, больше справа. Неврологический осмотр: повышение мышечного тонуса пра-

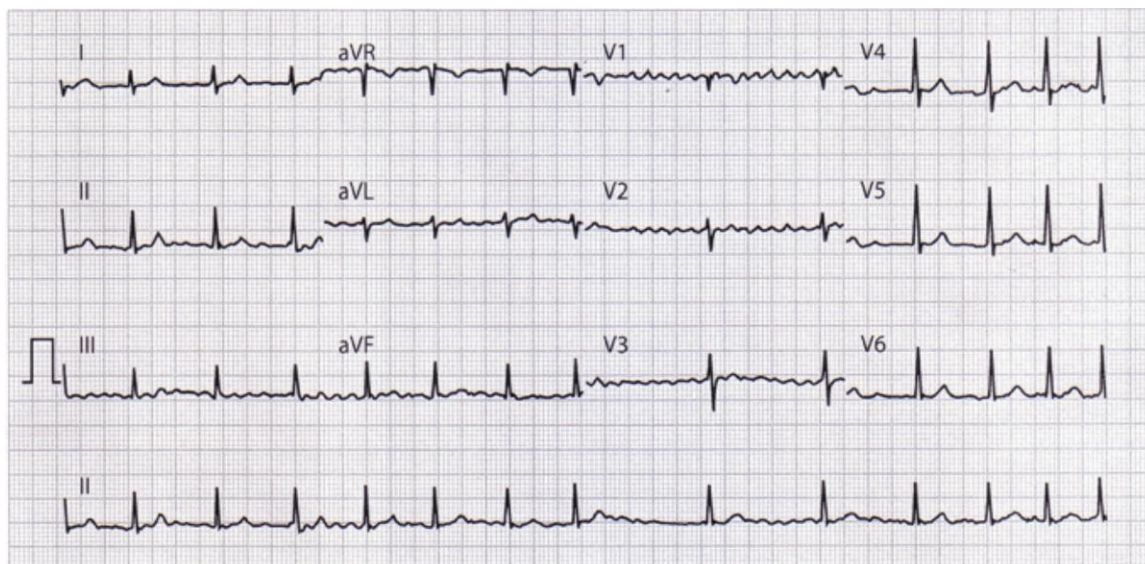
вой верхней и нижней конечности. Положительный симптом Бабинского, Россолимо справа. Снята электрокардиограмма (ЭКГ) (см. рисунок).

Какое предположение наиболее правильно?

- А. Диабетическая кома.
- Б. Полная атриовентрикулярная блокада с синкопальными состояниями.
- В. Ишемический инфаркт мозга.
- Г. ТЭЛА.
- Д. Инфаркт миокарда.

Верный ответ на с. 84.

ЭКГ больного.
Patient's ECG.



Ответ на клиническую задачу «Пациент 65 лет с фибрилляцией предсердий»

Correct answer on clinical case «Patient aged 65 with atrial fibrillation»

Верный ответ: В. Ишемический инфаркт мозга

Обсуждение

На ЭКГ имеется фибрилляция предсердий. Различные интервалы между зубцами R свидетельствуют против полной атриовентрикулярной блокады. Данных, подтверждающих инфаркт миокарда на ЭКГ, нет. В то же время асимметрия объема голени не исключает вероятность флеботромбоза глубоких вен голени с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Однако отсутствие легочных проявлений, признаков перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ и наличие очаговой невроло-

гической симптоматики свидетельствует против ТЭЛА. С другой стороны, острая ситуация, возникшая у больного с наличием фибрилляции предсердий, а также общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика заставляют в первую очередь заподозрить ишемический инфаркт мозга эмболического генеза, одного из наиболее частых осложнений фибрилляции предсердий. Для диабетической комы нехарактерны влажные кожные покровы, а также наличие очаговой неврологической симптоматики. Наиболее информативным диагностическим методом в данной ситуации является компьютерная томография головного мозга.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию: 26.09.2023

Поступила после рецензирования: 03.10.2023

Принята к публикации: 05.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Leonid I. Dvoretsky – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: dvoretski@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-3186-0102

Received: 26.09.2023

Revised: 03.10.2023

Accepted: 05.10.2023

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

ПСИХИАТРИЯ

Сезонные изменения в работе головного мозга: роль в развитии психических расстройств

Zhang R, Volkow ND. Seasonality of brain function: role in psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2023; 13 (1): 65. DOI: 10.1038/s41398-023-02365-x. PMID: 36813773; PMCID: PMC9947162



Сезонные закономерности имеют место при разных психических расстройствах. По-видимому, изменения циркадных ритмов в значительной степени опосредуют такие сезонные эффекты, поскольку солнечный свет значимо влияет на биологические часы, вызывая изменения функций мозга. Неспособность циркадных ритмов подстроиться под сезонные изменения может увеличивать риски нарушений настроения и поведения, а также ухудшать клинический исход психического расстройства. Понимание механизмов, лежащих в основе индивидуальных сезонных реакций, актуально с точки зрения разработки персонализированных методов профилактики и лечения психических заболеваний.

Авторы работы проанализировали воздействие сезонных факторов на головной мозг человека, прежде всего обобщив данные нейровизуализационных исследований о соответствующих нейромедиаторах, нейронных сетях головного мозга, анатомии мозга и индуцированной мозговой активности. Большинство опубликованных в литературе данных указывают на важную роль, которую дофаминергическая и серотонинергическая системы играют в сезонных изменениях симптоматики психических расстройств. Ряд исследований выявили области и сети головного мозга, в числе которых сенсомоторная область коры, подкорковые серотонинергические структуры и области, задействованные в обеспечении концентрации внимания, чувствительные к длине светового дня у здоровых людей. Поскольку принято считать, что идентифицированные области задействованы в познании и формировании эмоций, ожидается, что их сезонные изменения у пациентов с психическими заболеваниями и здоровых людей будут различаться, что объяснит более выраженные проявления сезонности, наблюдаемые у больных. Однако эту гипотезу еще предстоит проверить. Большинство исследований сезонных эффектов предполагают изучение длины светового дня или сравнение осени или зимы с

весной или летом, при этом исследования влияния наблюдаемых день за днем изменений продолжительности светового дня редки. Авторами упоминается недавнее исследование, которое продемонстрировало связь между ежедневными изменениями продолжительности светового дня и мозговой активностью в рамках сложных когнитивных процессов.

Таким образом, авторы сделали вывод, что изучение связи с наблюдаемыми день за днем изменениями продолжительности светового дня помогут получить более ясное представление о симптомах или поведении, которые наиболее выражены весной или осенью, и улучшить наше понимание сезонных эффектов.

Биологическая обратная связь с применением фМРТ в реальном времени как новый метод лечения психических заболеваний. Метаанализ

Pindi P, Houenou J, Piguet C, Favre P. Real-time fMRI neurofeedback as a new treatment for psychiatric disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022; 119: 110605. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110605. PMID: 35843369.



Тренинг на основе биологической обратной связи с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в реальном времени – это новейший метод, который позволяет произвольным образом регулировать реакцию мозга и соответствующее поведение. Несмотря на многообещающие результаты, опубликованные в ряде литературных источников, эффективность контроля симптомов при психических заболеваниях с помощью представленного метода не доказана.

В работе авторы представили: 1) качественный обзор современных исследований возможностей применения биологической обратной связи и фМРТ в реальном времени, направленных на облегчение клинических симптомов у группы пациентов с психическими заболеваниями; 2) количественную оценку (метаанализ) эффективности исследований изучаемого метода при различных психических заболеваниях и 3) предложения методологического характера для дальнейших исследований.

В анализ включили 31 клиническое исследование, из них 22 представляли собой контролируемые исследования, среди которых 8 продемонстрировали значимое клиническое улучшение после тренинга в экспериментальной группе по сравнению с контрольной. В ходе

9 наблюдательных исследований выявлено влияние предлагаемого метода на проявления синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), нарушение регуляции эмоций, распознавание эмоций по выражению лица, симптомы депрессии, галлюцинации, психотические симптомы и специфические фобии. Внутригрупповой метаанализ выявил значительное влияние метода на симптомы депрессии непосредственно после тренинга ($g=0,81$, $p<0,01$) и при дальнейшем наблюдении ($g=1,19$, $p<0,01$), а также умеренное влияние на тревожность ($g=0,44$, $p=0,01$) и регуляцию эмоций ($g=0,48$, $p<0,01$). Межгрупповой метаанализ продемонстрировал умеренное влияние на симптомы депрессии ($g=0,49$, $p<0,01$) и значительное влияние на тревожность ($g=0,77$, $p=0,01$). При этом имела место высокая гетерогенность исследований.

По результатам работы авторы пришли к заключению, что применение биологической обратной связи с фМРТ в реальном времени в качестве средства для симптоматического лечения психических расстройств является перспективным методом, однако необходимы дальнейшие двойные слепые многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования.

НЕВРОЛОГИЯ

Акваторины и нейропатическая боль

Wang FX, Xu WM, Xu CL, Li J, Lin JY. Aquaporins and Neuropathic Pain. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023; 28 (2): 35. DOI: 10.31083/j.fbl2802035. PMID: 36866545.



Нейропатическая боль – это хроническая вторичная боль, возникающая вследствие поражения или заболеваний периферической или центральной нервной системы (ЦНС). Нейропатическая боль тесно связана с отеками, воспалением, повышенной возбудимостью нервных клеток и центральной сенситизацией, вызванной накоплением глутаминовой кислоты. Акваторины, в основном отвечающие за транспорт и выведение из организма воды, играют важную роль в развитии заболеваний ЦНС, в особенности нейропатической боли.

Недавние исследования продемонстрировали существование g-лимфатической системы, которая состоит из акваторина 4 и астроцитов и отвечает за удаление продуктов метаболизма из ЦНС. Снижение экспрессии и восстановление поляризации акваторина 4, а также ингибирование реактивного астроглиоза может облегчить нейропатическую боль. Акваторин 4 служит не только структурной основой g-лимфатической системы, но и регулирует миграцию астроцитов, участвует в передаче нервных сигналов и регулирует нейровоспаление. Таким образом, он, несомненно, становится новой терапевтической мишенью для нейропатической боли.

В последние годы с учетом того, что g-лимфатическая система участвует в обеспечении повышения эффективности интратекального введения лекарственных препаратов, стали актуальными исследования и разработка препаратов для лечения различных заболеваний, мишенями которых являются акваторины. TGN020 представляет собой самый эффективный ингибитор акваторина 4, обнаруженный в ходе текущих исследований, оказывает лечебное воздействие при диабетической ретинопатии, отеке вследствие ишемии головного мозга, болезни Альцгеймера и т.д. Трифторперазин оказывает лечебное воздействие при отеках ЦНС посредством регуляции экспрессии и локализации акваторина 4. Взаимодействие между акваторинами, инфламмасомой NLRP3 и рецептором сигма-1 показывает направление разработки новых препаратов против окислительного стресса.

Рассмотренные доказательства позволяют предположить, что прямое или не прямое взаимодействие между акваторинами и белковыми промежуточными продуктами или ионными каналами будет в центре внимания при дальнейшей разработке лекарственных препаратов.

Половой диморфизм и его роль в механизме центральной сенситизации при боли

Barcelon E, Chung S, Lee J, Lee SJ. Sexual Dimorphism in the Mechanism of Pain Central Sensitization. *Cells*. 2023; 12 (16): 2028. DOI: 10.3390/cells12162028. PMID: 37626838; PMCID: PMC10453375.



Давно известно, что мужчины и женщины в разной степени предрасположены к хронизации боли, в частности, женщины более восприимчивы при большинстве хронических болевых состояний. Некоторые препараты для лечения хронической боли также демонстрируют различия в механизме действия у мужчин и женщин. Тем не менее в большинстве фундаментальных исследований хронической боли на животных моделях пол не рассматривался как биологическая переменная, и в доклинических исследованиях использовались в основном животные мужского пола. Более широкое признание существования половых различий боли привело к увеличению числа клинических и доклинических исследований, направленных на определение факторов и механизмов, лежащих в основе половых различий болевой сенситизации.

Половые различия в реакции на боль можно наблюдать в клинических исследованиях, которые учитывают такие факторы, как половые гормоны и возрастную динамику. Прослеживаются различия фенотипов боли у различных модельных животных и в ходе доклинических исследований, которые выявили факторы, влияющие на половые различия процессов центральной сенситизации. Согласно этим исследованиям, в основе половых различий механизмов центральной сенситизации

ции лежат различия фенотипов активации микроглии спинного мозга. Мужские и женские половые гормоны по-разному участвуют в указанном процессе в зависимости от вызывающих центральную сенситизацию раздражителей. Например, эстроген задействован в обеспечении половых различий в процессе GT1b-опосредованной центральной сенситизации, а тестостерон участвует в процессе LPS-опосредованной центральной сенситизации. Для сравнения, в женском организме процесс центральной сенситизации, который предполагает рекрутирование Т-клеток для опосредования гиперчувствительности к боли после повреждения нерва, не зависит от микроглии. Женский половой гормон эстроген может обладать неропротективным эффектом при травмах, что было продемонстрировано при индуцированной GT1b аллодинии.

Авторы обзора делают вывод, что дальнейшее изучение полового диморфного механизма центральной сенситизации может обеспечить важные клинические исходы и помочь в разработке терапевтических стратегий лечения хронической боли у пациентов разного пола.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Впервые возникшие сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия как последствия COVID-19. Систематический обзор

Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (20): 13280. DOI: 10.3390/ijerph192013280. PMID: 36293857; PMCID: PMC9602450.



По мере того как население выздоравливает после пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), формируется группа пациентов с постковидным (пост-COVID) синдромом, у которых на протяжении нескольких недель после выздоровления от инфекции, вызванной SARS-CoV-2, имеют место разнообразные долгосрочные симптомы. Для проверки гипотезы о том, что впервые возникшие сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия представляют собой возможные последствия COVID-19, был проведен систематический обзор. В исследование включены последние научные публикации, посвященные оценке изменений уровня глюкозы, показателей артериального давления и липидного профиля после выздоровления от COVID-19; поиск проведен по базам данных PubMed и Google Scholar.

Обзор позволяет сделать вывод, что люди в возрасте старше 18 лет имеют повышенный риск развития диабета, артериальной гипертензии и дислипидемии, впервые возникших через несколько месяцев после инфекции COVID-19. Помимо прочих симптомов постковидного синдрома пациенты обращаются по поводу изменений уровня глюкозы, артериального давления и

липидного профиля через несколько месяцев после выздоровления от COVID-19. По этой причине крайне важно рассматривать гипергликемию и инсулинорезистентность, повышенное систолическое давление и изменения липидного профиля в контексте многоликого постковидного синдрома.

КАРДИОЛОГИЯ

Влияние видов кофе на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий и смертность: результаты долгосрочных наблюдений (данные Британского биобанка)

Chiang D, Canovas R, Segan L et al. The impact of coffee subtypes on incident cardiovascular disease, arrhythmias, and mortality: long-term outcomes from the UK Biobank. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29 (17): 2240–9. DOI: 10.1093/eur-jpc/zwac189. PMID: 36162818.



Эпидемиологические исследования демонстрируют положительное влияние привычного потребления кофе на развитие аритмий и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также смертность. Однако о влиянии по-разному приготовленного кофе на сердечно-сосудистые исходы и выживаемость известно мало.

Целью проведенного исследования было изучить связь между видами кофе и исходами впервые выявленных ССЗ на основе изучения данных Британского биобанка (UK Biobank). Под видами кофе подразумевали кофе без кофеина, молотый и растворимый кофе; испытуемых делили на группы потребляющих 0, <1, 1, 2–3, 4–5 и >5 чашек в день и сравнивали с людьми, не потреблявшими кофе. Под сердечно-сосудистыми заболеваниями понимали ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и ишемический инсульт. Для оценки связи с развитием аритмий и ССЗ, а также со смертностью использовали регрессию Кокса и отношение рисков (ОР). Исходы определяли по кодам МКБ и записям актов о смерти. На протяжении 12,5±0,7 года проводили наблюдение за 449 563 участниками (средний возраст 58 лет, 55,3% – женщины). Потребление 1–5 чашек молотого или растворимого кофе в день было связано со значительным снижением числа случаев аритмий, при этом подобная связь с потреблением кофе без кофеина отсутствовала. Наименьший риск соответствовал потреблению 4–5 чашек молотого [ОР 0,83, доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,91, $p<0,0001$] и 2–3 чашек растворимого кофе (HR 0,88, ДИ 0,85–0,92, $p<0,0001$) в день. Потребление всех видов кофе было связано со снижением заболеваемости ССЗ (наименьший риск соответствовал 2–3 чашкам в день для кофе без кофеина, $p=0,0093$; молотого кофе, $p<0,0001$; растворимого кофе, $p<0,0001$) по сравнению с отсутствием потребления кофе. При потреблении всех видов кофе имело место значимое снижение смертно-

сти от всех причин, при этом наибольший риск соответствовал 2–3 чашкам в день для кофе без кофеина (ОР 0,86, ДИ 0,81–0,91, $p < 0,0001$), молотого (ОР 0,73, ДИ 0,69–0,78, $p < 0,0001$) и растворимого кофе (ОР 0,89, ДИ 0,86–0,93, $p < 0,0001$).

В результате исследования было выявлено, что потребление кофе без кофеина, молотого и растворимого кофе, особенно в количестве 2–3 чашек в день, связано со снижением заболеваемости ССЗ и смертности. Потребление молотого и растворимого кофе, но не кофе без кофеина, связано со снижением числа случаев аритмии.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Эффективность искусственного интеллекта в диагностике объемных образований легких на основании данных КТ

Pan W, Fang X, Zang Z, Chi B, Wei X, Li C. Diagnostic efficiency of artificial intelligence for pulmonary nodules based on CT scans. *Am J Transl Res.* 2023; 15 (5): 3318–25. PMID: 37303635; PMCID: PMC10251019.



Цель исследования – изучить точность диагностики объемных образований легких на основании данных компьютерной томографии (КТ) с помощью искусственного интеллекта (ИИ). Проведен ретроспективный анализ 360 объемных образований легких (251 злокачественное и 109 доброкачественных), выявленных у 309 пациентов. КТ-изображения анализировали врачи-радиологи и ИИ. Используя результаты патологоанатомического исследования послеоперационного материала в качестве «золотого стандарта», с помощью перекрестных таблиц 2×2 (человек и ИИ) рассчитывали точность, частоту ошибочных диагнозов, ложно и истинно-отрицательных случаев на основании результатов КТ. Данные, нормальное распределение которых было подтверждено с помощью критерия Шапиро–Уилка, сравни-

вали, используя t-критерий для независимых выборок. Помимо этого, сравнивали время чтения снимков ИИ и врачами-радиологами.

Полученные результаты:

1. Точность диагностики объемных образований легких с помощью ИИ составила 81,94% (295/360), при этом частота ложноотрицательных заключений составила 15,14% (38/251), ошибочных диагнозов — 24,77% (27/109), истинно отрицательных случаев — 75,23% (82/109).

2. Точность диагностики объемных образований легких врачами-радиологами, а также частота ложноотрицательных, ложноположительных заключений и истинно отрицательных случаев составили 83,06% (299/360), 22,31% (56/251), 4,59% (5/109) и 95,41% (104/109) соответственно.

3. ИИ и врачи-радиологи продемонстрировали сопоставимую точность и частоту ложноотрицательных заключений (пропущенных диагнозов), однако в группе ИИ была значимо выше частота ложноотрицательных заключений и существенно ниже частота истинно отрицательных случаев.

4. Время чтения изображений, которое требовалось ИИ (195,4±65,2 с), было значимо меньше времени, необходимого для проверки изображений вручную (581,1±116,8 с).

5. Точность выявления объемных образований в легких низкой, средней и высокой степени злокачественности с помощью ИИ составила 13,64% (9/66), 25,33% (19/75) и 48,61% (35/72) соответственно.

На основании полученных данных, сделаны выводы, что ИИ демонстрирует неплохую точность диагностики рака легких по данным КТ, ему требуется меньше времени на чтение изображений. Тем не менее его эффективность для диагностики низкодифференцированных и умеренно дифференцированных объемных образований в легких относительно низкая, что говорит о необходимости расширения выборок для машинного обучения с целью повышения точности идентификации низкодифференцированных злокачественных опухолей с помощью ИИ.

Правила подготовки рукописей для авторов

составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.