

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



АКТА БИОМЕДИКА СЦИЕНТИФИКА

Том 5

№2

2020

ИРКУТСК

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (Россия, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Сороковиков В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)

Ответственный секретарь

Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Колесникова Л.И., академик РАН (Россия, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Янагихара Р. доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (Россия, Ленинск-Кузнецкий); Айзман Р.И., д.б.н. (Россия, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (Россия, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (Россия, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дыгай А.М. академик РАН (Россия, Томск); Колосов В.П., академик РАН (Россия, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (Россия, Улан-Удэ); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН. (Россия, Москва); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (Россия, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (Россия, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (Россия, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (Россия, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Прохоренко В.М., д.м.н., профессор (Россия, Новосибирск); Савченков М.Ф., академик РАН (Россия, Иркутск); Саяев Р.К., член-корр. РАН (Россия, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (Россия, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (Россия, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77-69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 года журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук».

Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ ИНЦХТ) (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включен в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2018 г. – 0,384.

Подписной индекс 24347. Цена издания свободная.

ISSN 2541-9420 (Print)

ISSN 2587-9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

© ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 2020 г.

© Оригинал-макет РИО ИНЦХТ, 2020 г.

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 5

N2

2020

IRKUTSK

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovskaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Academician of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow) Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); Savchenkov M.F., Academician of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS, (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journallirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС 77-69383 d.d. 06 April 2017.

Title before April 2017 – "Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences".

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Co-founders – Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery» named after Academician S.N. Fyodorov (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about Acta Biomedica Scientifica is published in international question-answering system of periodicals and continued publications «Ulrich's Periodicals Directory».

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Two-year impact factor by Russian Science Citation Index in 2018 – 0,384.

Subscription index 24347. Free price.

ISSN (Print) 2541-9420

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

БИОХИМИЯ

- Перекисное окисление липидов в дореактивном периоде холодовой травмы. Николаев В.М., Софронова С.И., Румянцев Е.К., Алексеева З.Н., Чирикова Н.К., Слепцова Н.А., Федорова С.А. 7

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

- Определение уровня меланина в коже детей методом мексаметрии. Шамрикова В.А., Сорокина Е.Д., Дубровская Э.В., Крахалева Ю.А., Курнявкина Е.А., Криницына Ю.М., Якубович А.И., Сергеева И.Г. 12
- Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера HCV NS3 в аутопсийном материале головного мозга умерших в исходе хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С. Майбогин А.М. 17
- Экспрессия поверхностных маркеров CD25+ и CD95+ на лимфоцитах периферической крови у пациентов с вибрационной болезнью. Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М. 24

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

- Взаимосвязь показателей церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности мозга у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника. Кинаш И.Н., Верхожина Т.К., Ипполитова Е.Г. 28
- Пункционные хирургические технологии в лечении фасет-синдрома при спондилоартрозах в поясничном отделе (обзор литературы). Потапов В.Э., Кошкарёва З.В., Животенко А.П., Горбунов А.В., Сороковиков В.А. 36
- Эффективность лазерной вапоризации при лечении межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника. Горбунов А.В., Кошкарёва З.В., Животенко А.П., Потапов В.Э., Склярёнок О.В., Дамдинов Б.Б., Глотов С.Д. 43

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

- Диагностические критерии макулярных отёков, ассоциированных с венозными окклюзиями. Щуко А.Г., Букина В.В., Борисова А.В., Юрьева Т.Н. 49

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

- Электросудорожная терапия как корректор некоторых побочных эффектов антипсихотической терапии. Быков Ю.В., Беккер Р.А. 55

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Влияние антиоксидантного препарата «Мексидол» на белковые компоненты цитоплазматической мембраны эритроцита у больных язвенным колитом. Пивоваров Ю.И., Дмитриева Л.А., Сергеева А.С., Янькова Т.С., Сай О.В. 83
- Использование дренажных конструкций в абдоминальной хирургии в послеоперационный период (экспериментальное исследование). Шурыгина И.А., Аюшинова Н.И., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Невежина А.В., Чепурных Е.Е. 90

BIOCHEMISTRY

- Lipid Peroxidation in the Pre-Reactive Period of Cold Injury. Nikolaev V.M., Sofronova S.I., Rumyantsev E.K., Alekseeva Z.N., Chirikova N.K., Sleptsova N.A., Fedorova S.A.

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

- Mexametric Assessment of Melanin Level in Children's Skin. Shamrikova V.A., Sorokina E.D., Dubrovskaya E.V., Krakhaleva Y.A., Kurniavkina E.A., Krinitsyna Y.M., Yakubovich A.I., Sergeeva I.G.
- Peculiarities of the Expression of Immunohistochemical Marker HCV NS3 in the Autopsy Brain of the Patients Died in the Outcome of Chronic Infection, Caused by Hepatitis C Virus. Maybogin A.M.
- Expression of CD25+ and CD95+ Surface Markers on Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Vibration Disease. Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M.

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

- Relationship of Cerebral Hemodynamics and Cerebral Bioelectrical Activity in Patients with Cervical Osteochondrosis. Kinash I.N., Verkhovina T.K., Ippolitova E.G.
- Puncture Surgical Technologies in the Treatment of Facet Syndrome for Spondylarthrosis in the Lumbar Spine (Literature Review). Potapov V.E., Koshkareva Z.V., Zhivotenko A.P., Gorbunov A.V., Sorokovikov V.A.
- The Effectiveness of Laser Vaporization in the Treatment of Intervertebral Hernias of the Lumbar Spine. Gorbunov A.V., Koshkareva Z.V., Zhivzenko A.P., Potapov V.E., Sklyarenko O.V., Damdinov B.B., Glotov S.D.

OPHTHALMOLOGY

- Diagnostic Criteria for Macular Edema Associated with Venous Occlusions. Shchuko A.G., Bukina V.V., Borisova A.V., Iureva T.N.

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

- Electroconvulsive Therapy as a Corrector for Certain Side Effects of Antipsychotic Therapy. Bykov Yu.V., Bekker R.A.

EXPERIMENTAL RESEARCHES

- Effect of Antioxidant Preparation «Mexidol» on the Protein Components of the Erythrocyte Cytoplasmic Membrane in Patients with Ulcerative Colitis. Pivovarov Yu.I., Dmitrieva L.A., Sergeeva A.S., Yan'kova T.S., Saj O.V.
- The Use of Drainage Structures in Abdominal Surgery in the Postoperative Period (Experimental Study). Shurygina I.A., Ayushinova N.I., Shurygin M.G., Dremmina N.N., Lozovskaya E.A., Nevezhina A.V., Chepurnykh E.E.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Характеристика заболеваемости по обращаемости
за медицинской помощью населения промышленных
городов Иркутской области. *Лисовцов А.А., Лещенко Я.А.* 96

EPIDEMIOLOGY

Description of the Incidence among Population of Industrial
Cities in the Irkutsk Region. *Lisovtsov A.A., Leschenko Ya.A.*

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

50 лет первому академическому институту медицинской
науки в Сибири 102
Е.Г. Григорьев (к 70-летию со дня рождения) 104

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

50th Anniversary of the First Academic Medical Institute
of Siberia
E.G. Grigoriev (to the 70th Anniversary)

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.1

Перекисное окисление липидов в дореактивном периоде холодовой травмы

Николаев В.М.¹, Софронова С.И.¹, Румянцев Е.К.¹, Алексеева З.Н.¹, Чирикова Н.К.²,
Слепцова Н.А.³, Федорова С.А.²

¹ ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (677010, г. Якутск, Сергеляхское ш., 4 км);

² ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова (677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58);

³ ФГБОУ ВПО Якутская государственная сельскохозяйственная академия (677007, г. Якутск, Сергеляхское ш., 3 км, 3)

Автор, ответственный за переписку: Николаев Вячеслав Михайлович, e-mail: Nikolaev1126@mail.ru

Резюме

В связи с тем, что пациенты очень редко поступают в больницу в дореактивном периоде холодовой травмы, патологические процессы в нём мало изучены.

Целью настоящего исследования является оценка морфологических и биохимических показателей крови в организме пациентов в дореактивном периоде холодовой травмы.

Материалы и методы. Нами были обследованы 12 человек с холодовой травмой, поступивших в ожоговое отделение Республиканской больницы № 2 в дореактивном периоде. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли спектрофотометрическими методами по накоплению диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Показатели антиоксидантной защиты организма определяли по активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы с помощью спектрофотометра SPECORD 40 (Analytik Jena, Германия). Клинико-биохимические показатели в сыворотке крови определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas Mira Plus (Roche, Швейцария). Был сделан общий анализ крови. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 19 (IBM, США).

Результаты и обсуждение. Особенностью биохимического профиля крови в дореактивном периоде при холодовой травме является интенсивная секреция катехоламинов, о чём свидетельствуют повышение концентрации глюкозы и триацилглицеридов в крови, увеличение активности трансаминаз как следствие воспалительно-деструктивных процессов и снижение концентрации холестерина в крови больных. При этом дореактивный период холодовой травмы характеризуется повышением моноцитов по сравнению с контролем, что в сочетании с гипоксией приводит к интенсификации процессов перекисного окисления липидов. При этом антиоксидантная защита в дореактивном периоде в организме больных повышалась незначительно.

Заключение. Согласно результатам наших исследований, уже на стадии дореактивного периода холодовой травмы наблюдается статистически значимая интенсификация свободнорадикального окисления липидов.

Ключевые слова: дореактивный период, свободнорадикальное окисление липидов, холодовая травма

Для цитирования: Николаев В.М., Софронова С.И., Румянцев Е.К., Алексеева З.Н., Чирикова Н.К., Слепцова Н.А., Федорова С.А. Перекисное окисление липидов в дореактивном периоде холодовой травмы. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 7-11. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.1.

Lipid Peroxidation in the Pre-Reactive Period of Cold Injury

Nikolaev V.M.¹, Sofronova S.I.¹, Rumyantsev E.K.¹, Alekseeva Z.N.¹, Chirikova N.K.²,
Sleptsova N.A.³, Fedorova S.A.²

¹ Yakut Science Centre of Complex Medical Problems (Sergelyakhskoe Hwy 4 km, Yakutsk 677010, Russian Federation);

² North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov (Belinsky str. 58, Yakutsk 677000, Russian Federation);

³ Yakutsk State Agricultural Academy (Sergelyakhskoe Hwy 3 km 3, Yakutsk 677007, Russian Federation)

Corresponding author: Vyacheslav M. Nikolaev, e-mail: Nikolaev1126@mail.ru

Abstract

Pathological processes in the pre-reactive period of cold injury have not been studied.

The purpose of this study is to assess the morphological and biochemical parameters of blood in the body of patients in the pre-reactive period of cold injury.

Material and methods. We examined patients with cold injury in the pre-reactive period. Determined: diene conjugates, malonic dialdehyde, the total content of low molecular weight antioxidants, superoxide dismutase activity, catalase,

glutathione peroxidase, glutathione reductase, using a SPECORD 40 spectrophotometer. The serum biochemical parameters in the serum were determined by biochemical automator analysis. Statistical processing of the data was performed using IBM SPSS Statistics 19.

Results and discussion. Features of the biochemical profile of blood in the pre-reactive period of cold injury in the human body are an increase in concentration of glucose and triacylglycerides in blood, an increase in transaminase activity, as a result of inflammatory and destructive processes, a decrease in the cholesterol concentration in the blood of patients. At the same time, the pre-reactive period of cold injury is characterized by an increase in monocytes compared with the control, which, in combination with hypoxia, leads to an intensification of lipid peroxidation processes. In addition, the antioxidant protection in the pre-reactive period in the body of patients increased slightly.

Conclusion. According to the results of our research, already at the stage of the pre-reactive period of cold injury there is a significant intensification of free radical lipid oxidation processes.

Key words: pre-reactive period, free radical lipid oxidation, cold injury

For citation: Nikolaev V.M., Sofronova S.I., Rumyantsev E.K., Alekseeva Z.N., Chirikova N.K., Sleptsova N.A., Fedorova S.A. Lipid Peroxidation in the Pre-Reactive Period of Cold Injury. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 7-11. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.1.

ВВЕДЕНИЕ

В России из общего числа больных с холодовой травмой на северные регионы приходится 85 % всех случаев отморожений и общего охлаждения, в том числе 50 % – на Республику Саха (Якутия). В 2017 г. с отморожениями и общими охлаждениями в республике поступили на стационарное лечение 1187 больных, из них инвалидами стали 492 человека, 142 человека умерли. Распределение пострадавших от холодовой травмы по социальному статусу показало, что чаще страдают люди трудоспособного возраста (70 %), из которых 37 % работающих и 33 % неработающих, реже – лица без определённого места жительства, пенсионеры, студенты, школьники (7 %). Несмотря на определённые успехи, достигнутые в лечении холодовой травмы, некоторые вопросы патогенеза остаются малоизученными. При использовании традиционных методов лечения последствий холодовой травмы глубокими инвалидами становятся 40–60 % пострадавших [1, 2]. Этот чрезвычайно высокий уровень инвалидизации является ярким подтверждением нерешённости проблемы.

Известно, что клиническое течение локальной холодовой травмы условно разделяется на два периода – дореактивный и реактивный [3]. Длительность дореактивного периода очень мала – несколько часов. Часто больные с холодовой травмой попадают в стационар не сразу, поэтому дореактивный период встречается в клинике очень редко. Характерной особенностью дореактивного периода является нарушение микроциркуляции, приводящее к ишемии тканей, изменению реологических свойств крови, а также понижение температуры тела. Все перечисленные нарушения приводят к развитию гипоксии, которая потенцирует генерацию активных форм кислорода (инициаторов перекисного окисления липидов) [4, 5, 6, 7]. Инициация липопероксидации является повреждающим агентом для мембран клеток и внутриклеточных органелл [8]. По нашему мнению, своевременное использование патогенетически обоснованных методов превентивного лечения в дореактивном периоде представляет реальную возможность предотвращения развития некробиотических изменений и повреждений, вызванных свободнорадикальным окислением липидов в поражённых холодом тканях. В связи с тем, что пациенты очень редко поступают в больницу в дореактивном периоде холодовой травмы, патологические процессы в нём мало изучены.

Целью настоящего исследования является оценка морфологических и биохимических показателей крови

в организме пациентов в дореактивном периоде холодовой травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 12 человек с холодовой травмой, поступивших в ожоговое отделение Республиканской больницы № 2 в дореактивном периоде (группа сравнения). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых человек. Данное исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (протокол № 8 от 10 октября 2007 г.). У пациентов и здоровых испытуемых было получено информированное согласие на взятие биологических проб (венозная кровь) и проведение данного исследования.

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли спектрофотометрическими методами по накоплению диеновых конъюгатов (ДК) [9] и малонового диальдегида (МДА) [10]. Показатели антиоксидантной защиты организма определяли по активности супероксиддисмутазы (СОД) (КФ 1.15.1.11) [11], каталазы (КАТ) (КФ 1.11.1.6) [12], глутатионпероксидазы (ГП) (КФ 1.11.1.9) [13] и глутатионредуктазы (ГР) (КФ 1.6.4.2) [13] с помощью спектрофотометра SPECORD 40 (Analytik Jena, Германия).

Диеновые конъюгаты определяли после экстракции сыворотки крови в смеси гептан – изопропанол (2:1) и последующего добавления раствора HCl (pH = 2,0) в гептановой фазе при $\lambda = 233$ нм. При расчёте использовали коэффициент молярной экстинкции диеновых конъюгатов $2,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{см}^{-1}$, количество диеновых конъюгатов выражали в нМоль/л.

Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови определяли по окрашенному триметиновому комплексу, который образовывался в результате взаимодействия малонового диальдегида сыворотки крови с тиобарбитуровой кислотой при высокой температуре. Оптическую плотность окрашенного комплекса измеряли при $\lambda = 532$ нм. При расчёте использовали коэффициент молярной экстинкции малонового диальдегида – $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{см}^{-1}$. Концентрация малонового диальдегида выражалась в нМоль/л.

Активность каталазы в сыворотке крови определяли при длине волны $\lambda = 410$ нм с помощью метода, основанного на способности пероксида водорода образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс. При расчёте использовали миллимолярный коэффициент экстинкции перекиси водорода, который был равен

$22,2 \times 10^3 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$. За единицу активности каталазы принимали то количество фермента, которое участвует в превращении 1 мкат перекиси водорода за 1 с при заданных условиях. Активность КАТ выражали в мкКат/л

Активность СОД, ГП и ГР определяли в гемолизате, приготовленном из отмытых эритроцитов в соотношении 1:9. Метод определения активности СОД основан на способности СОД блокировать образование бисформазина, продукта восстановления тетранитротетразолиевого синего. Восстановление тетранитротетразолиевого синего происходит в результате образования супероксид-аниона радикала в реакции рибофлавина с метионином в присутствии ультрафиолетового излучения. Молярный коэффициент экстинкции бисформазина при $\lambda = 560 \text{ нм}$ был равен $3,98 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Активность СОД выражали в мкМоль/мин $\times$ Hb (г/л).

Метод определения активности ГП основан на способности фермента катализировать реакцию расщепления гидроперекиси третбутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион. С помощью 5,5'-дителиобис-(2-нитробензойной кислоты) (ДТНБ) определяли концентрацию оставшегося после реакции глутатиона. Об активности ГП судили по уровню израсходованного в результате реакции восстановленного глутатиона при длине волны $\lambda = 412 \text{ нм}$. Активность фермента выражали в мкМоль/мин $\times$ Hb (г/л).

Измерение активности ГР проводили спектрофотометрически при длине волны $\lambda = 340 \text{ нм}$. О скорости реакции судили по падению оптической плотности в результате окисления НАДФН в ходе ферментативной реакции (восстановления дисульфидной связи окисленного глутатиона (GSSG) до его сульфгидрильной формы (GSH)). Активность фермента выражали в мкМоль НАДФН/мин $\times$ Hb (г/л).

Клинико-биохимические показатели: активность аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), уровни общего белка, холестерина, глюкозы, триацилглицеридов (ТАГ), – в сыворотке крови определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas Mira Plus (Roche, Швейцария). Был сделан общий анализ крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 19 (IBM, США). Статистическую значимость различий между средними оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – ошибка средней. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, у больных с отморожениями конечностей в дореактивном периоде нами было отмечено повышение перекисного окисления липидов. У больных с холодовой травмой концентрация МДА составляла $2,67 \pm 0,13 \text{ нМоль/л}$ ($p < 0,05$), в контрольной группе значение этого показателя составляло $1,98 \pm 0,05 \text{ нМоль/л}$. Концентрация ДК у больных была равна $1,52 \pm 0,06 \text{ нМоль/л}$ ($p < 0,05$), в контрольной группе – $1,25 \pm 0,05 \text{ нМоль/л}$.

У больных с холодовой травмой было отмечено изменение активности ферментов антиоксидантной защиты. Активность КАТ была выше в 1,2 раза

по сравнению с контрольной группой и составляла $0,74 \pm 0,03 \text{ мкКат/л}$ (активность КАТ в контрольной группе – $0,60 \pm 0,01 \text{ мкКат/л}$). Активность ГП повышалась в 1,5 раза ($0,06 \pm 0,01 \text{ мкМоль/мин} \times \text{Hb (г/л)}$) по сравнению с контрольной группой ($0,04 \pm 0,01 \text{ мкМоль/мин} \times \text{Hb (г/л)}$), а активность ГР была статистически значимо ниже в 2,9 раза ($0,29 \pm 0,01 \text{ мкМоль НАДФН/мин} \times \text{Hb (г/л)}$) по сравнению с контрольным значением ($0,86 \pm 0,03 \text{ мкМоль НАДФН/мин} \times \text{Hb (г/л)}$).

Среднее значение активности СОД фактически не отличалось от контроля. Активность СОД у больных с холодовой травмой составляла $0,03 \pm 0,01 \text{ мкМоль/мин} \times \text{Hb (г/л)}$, активность этого фермента в контрольной группе составляла $0,03 \pm 0,01 \text{ мкМоль/мин} \times \text{Hb (г/л)}$.

Приведённые нами данные свидетельствуют о том, что в дореактивном периоде скорость свободнорадикального окисления липидов увеличивается, что выражается в статистически значимом повышении концентрации МДА и уменьшении уровня ДК в крови больных. Интенсификация ПОЛ у больных в дореактивном периоде сочетается с тенденцией к уменьшению активности СОД и достоверным повышением активности КАТ и ГП.

Отражением воспалительных процессов у больных в дореактивном периоде является увеличение активности ферментов, участвующих в обмене аминокислот. Активность АЛТ в крови больных была выше в 2,3 раза, АСТ – в 2,6 раза, ГГТ – в 1,7 раза по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1).

Таблица 1
Клинико-биохимические показатели у больных в дореактивном периоде
Table 1
Clinical and biochemical parameters in patients in the pre-reactive period

Клинико-биохимические показатели	Контрольная группа	Группа сравнения
АЛТ (МЕ)	$21,11 \pm 0,50$	$50,33 \pm 1,50^*$
АСТ (МЕ)	$27,90 \pm 0,39$	$72,50 \pm 4,12^*$
ЩФ (Е/л)	$116,20 \pm 5,45$	$120,33 \pm 7,54$
γ ГТ (Е/л)	$24,12 \pm 1,35$	$42,00 \pm 2,1^*$
Холестерин (мМоль/л)	$5,85 \pm 0,30$	$4,22 \pm 0,21$
Общий белок (г/л)	$73,57 \pm 2,17$	$62,90 \pm 3,15$
Глюкоза (мМоль/л)	$4,23 \pm 0,21$	$5,63 \pm 0,28$
ТАГ (мМоль/л)	$0,81 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,06^*$

Примечание. * – различия с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$.

Увеличение концентрации глюкозы на 30 % и повышение уровня ТАГ на 50 % в крови больных, вероятно, обусловлено напряжением симпатоадреналовой системы (секрецией катехоламинов). Понижение холестерина в крови больных на 28 %, вероятно, можно объяснить увеличением скорости его утилизации, в частности биосинтезом антистрессовых стероидных гормонов.

Морфологический состав крови у больных с холодовой травмой показал, что в дореактивном периоде наблюдалось статистически значимое уменьшение содержания лимфоцитов в 2,1 раза, повышение лейкоцитов в 2 раза, моноцитов в 1,3 раза по сравнению с контролем. Результаты морфологического состава крови больных с холодовой травмой в дореактивном периоде приведены в таблице 2.

Таблица 2
Морфологический состав крови у больных
с холодовой травмой в дореактивном периоде

Table 2
Morphological composition of blood in patients with cold injury
in the pre-reactive period

Морфологические показатели	Контрольная группа	Группа сравнения
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,20 \pm 0,07$	$4,70 \pm 0,23$
Гемоглобин, г/л	$141,40 \pm 1,25$	$145,33 \pm 5,25$
Лейкоциты, $10^9/л$	$5,40 \pm 0,12$	$11,33 \pm 0,46^*$
Эозинофилы, %	$3,20 \pm 0,08$	–
Нейтрофилы: п/я %	$2,90 \pm 0,11$	$8,00 \pm 0,36^*$
Нейтрофилы: с/я %	$55,50 \pm 0,60$	$64,00 \pm 3,14^*$
Лимфоциты, %	$35,60 \pm 0,58$	$16,66 \pm 0,74^*$
Моноциты, %	$2,90 \pm 0,12$	$4,00 \pm 0,13^*$
СОЭ, мм/ч	$19,40 \pm 0,31$	$15,00 \pm 0,58^*$

Примечание. * – различия с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$.

Вполне возможно, что интенсификация в организме больных свободнорадикального окисления связана с увеличением числа активных фагоцитирующих макрофагов, выделяющих большое число супероксид анион-радикала с помощью фермента НАДФН-оксидазы.

Таким образом, особенностью биохимического профиля крови в дореактивном периоде при холодовой травме в организме человека является интенсивная секреция катехоламинов (напряжение симпатoadrenalной системы), о чём свидетельствуют повышение концентрации глюкозы и ТАГ в крови, увеличение активности трансаминаз ($p < 0,05$) как следствие воспалительно-деструктивных процессов, снижение концентрации холестерина в крови больных (вероятно, можно объяснить увеличением скорости его утилизации, в частности биосинтезом антистрессовых стероидных гормонов). При этом дореактивный период холодовой травмы характеризуется повышением моноцитов по сравнению с контролем, что в сочетании с гипоксией приводит к интенсификации процессов перекисного окисления липидов. При этом антиоксидантная защита в дореактивном периоде в организме больных повышалась незначительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам наших исследований, уже на стадии дореактивного периода холодовой травмы наблюдается статистически значимая интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов. По нашему мнению, исследования метаболических изменений в организме при холодовой травме в дореактивном периоде позволяют найти подходы к более тонкому их регулированию и могут быть использованы в разработке методов превентивного лечения, что позволит уменьшить развитие некробиотических повреждений в пораженных холодом тканях.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-09-00361. Результаты были получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России (FSRG-2020-0019).

ЛИТЕРАТУРА

1. Романова А.Н., Алексеев Р.З., Николаев В.М., Софронова С.И. Проблемы диагностики и лечения холодовой травмы в Арктической зоне Республики Саха (Якутия). В кн.: Самсонова И.В., Неустроева А.И., Малашева М.М. (ред.). *Арктический вектор: стратегия развития: Материалы II А82 научно-практической конференции «Арктический вектор»*. Якутск: Академия наук Республики Саха (Якутия); 2019: 56-58.
2. Алексеев Р.З., Томский М.И., Гольдерова А.С., Потапов А.Ф., Алексеев Ю.Р., Семенова С.В. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; (8-1): 35-41.
3. Шаповалов К.Г. Отморожения в практике врача анестезиолога-реаниматолога. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16(1): 63-68. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68
4. Colburn TD, Ferguson SK, Holdsworth CT, Craig JC, Musch TI, Poole DC. Effect of sodium nitrite on local control of contracting skeletal muscle microvascular oxygen pressure in healthy rats. *J Appl Physiol* (1985). 2017; 122(1): 153-160. doi: 10.1152/jappphysiol.00367.2016
5. Шакиров Б.М., Тагаев К.Р. Наш опыт лечения местной холодовой травмы конечностей. *Вестник экстренной медицины*. 2017; X(1): 29-32.
6. Bhattacharya S. Reactive oxygen species and cellular defense system. In: Rani V, Yadav U. (eds.). *Free Radicals in Human Health and Disease*. New Delhi: Springer India; 2015. 17-29. doi: 10.1007/978-81-322-2035-0_2
7. Mayer D, Armstrong D, Schultz G, Percival S, Malone M, Romanelli M, et al. Cell salvage in acute and chronic wounds: a potential treatment strategy. Experimental data and early clinical results. *J Wound Care*. 2018; 27(9): 594-605. doi: 10.12968/jowc.2018.27.9.594
8. Юртаева Е.Ю., Доровских В.А., Симонова Н.В., Анохина Р.А., Штарберг М.А. Эффективность природных антиоксидантов при адаптации организма к холоду. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; (63): 70-74. doi: 10.12737/article_58e453527d0fc8.57228180
9. Situnayake RD, Crump BJ, Zzulka AV, Davis M, McConkey B, Thurnham DI. Measurement of conjugated diene lipids by derivative spectroscopy in heptane extracts of plasma. *Ann Clin Biochem*. 1990; 27(3): 258-266. doi: 10.1177/000456329002700313
10. Nahar Z, Sarwar MS, Safiqul Islam M, Rahman A, Nazrul Islam S, Islam MS, et al. Determination of serum antioxidant vitamins, glutathione and MDA levels in panic disorder patients. *Drug Res (Stuttg)*. 2013; 63(8): 424-428. doi: 10.1055/s-0033-1343494
11. Вартанян Л.С., Гуревич С.М. Исследование определения супероксиддисмутазной активности в тканях животных с тетраэтилэтиленовым синим. *Вопросы медицинской химии*. 1982; 28(5): 23-26.
12. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; (1): 16-19.
13. Данилова Л.А. *Справочник по лабораторным методам исследования*. Санкт-Петербург: Питер; 2003.

REFERENCES

1. Romanova AN, Alekseev RZ, Nikolaev VM, Sofronova SI. Problems of diagnostics and treatment of cold injury in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia). In: Samsonova IV, Neustroeva AI, Malyasheva MM. (eds.). *Arkticheskij vektor: strategiya razvitiya: Materialy II A82 nauchno-prakticheskoy konferentsii «Arkticheskij vektor»*. Yakutsk: Akademiya nauk Respubliki Sakha (Yakutiya); 2019: 56-58. (In Russ.)
2. Alekseev RZ, Tomskiy MI, Golderova AS, Potapov AF, Alekseev YuR, Semenova SV. Prevention of necrosis in frostbites with tissue icing. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; (8-1): 35-41. (In Russ.)

3. Shapovalov KG. Frostbites in the intensivist's practice. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 16(1): 63-68. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68. (In Russ.)
4. Colburn TD, Ferguson SK, Holdsworth CT, Craig JC, Musch TI, Poole DC. Effect of sodium nitrite on local control of contracting skeletal muscle microvascular oxygen pressure in healthy rats. *J Appl Physiol* (1985). 2017; 122(1): 153-160. doi: 10.1152/jappphysiol.00367.2016
5. Shakirov BM, Tagaev KR. Our experience of the treatment of local cold injury of the extremity. *Vestnik ekstrennoy meditsiny*. 2017; X(1): 29-32. (In Russ.)
6. Bhattacharya S. Reactive oxygen species and cellular defense system. In: Rani V, Yadav U. (eds.). *Free Radicals in Human Health and Disease*. New Delhi: Springer India; 2015. 17-29. doi: 10.1007/978-81-322-2035-0_2
7. Mayer D, Armstrong D, Schultz G, Percival S, Malone M, Romanelli M, et al. Cell salvage in acute and chronic wounds: a potential treatment strategy. Experimental data and early clinical results. *J Wound Care*. 2018; 27(9): 594-605. doi: 10.12968/jowc.2018.27.9.594
8. Yurtaeva EYu, Dorovskikh VA, Simonova NV, Anokina RA, Shtarberg MA. The effectiveness of natural antioxidants in the adaptation of an organism to cold. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2017; (63): 70-74. doi: 10.12737/article_58e453527d0fc8.57228180. (In Russ.)
9. Situnayake RD, Crump BJ, Zezulka AV, Davis M, McConkey B, Thurnham DI. Measurement of conjugated diene lipids by derivative spectroscopy in heptane extracts of plasma. *Ann Clin Biochem*. 1990; 27(3): 258-266. doi: 10.1177/000456329002700313
10. Nahar Z, Sarwar MS, Safiqul Islam M, Rahman A, Nazrul Islam S, Islam MS, et al. Determination of serum antioxidant vitamins, glutathione and MDA levels in panic disorder patients. *Drug Res (Stuttg)*. 2013; 63(8): 424-428. doi: 10.1055/s-0033-1343494
11. Vartanyan LS, Gurevich SM. Study of the detection of superoxide dismutase activity in animal tissues using tetranitrotetrazolium blue. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1982; 28(5): 23-26. (In Russ.)
12. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method of detection of catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988; (1): 16-19. (In Russ.)
13. Danilova LA. *Guide on the laboratory tests*. Saint Petersburg: Piter; 2003. (In Russ.)

Сведения об авторах

Николаев Вячеслав Михайлович – кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отдела изучения механизмов адаптации, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», e-mail: Nikolaev1126@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4490-8910>

Софронова Саргылана Ивановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель научно-организационного отдела, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», e-mail: sara2208@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0010-9850>

Румянцев Константин Максимович – младший научный сотрудник отдела изучения механизмов адаптации, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», e-mail: tzeentch1993@mail.ru

Алексеева Зинаида Николаевна – младший научный сотрудник отдела хронических неинфекционных заболеваний, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», e-mail: gzinaida@mail.ru

Чирикова Надежда Константиновна – кандидат фармацевтических наук, заместитель директора института естественных наук, ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, e-mail: hofnung@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1130-3253>

Слепцова Наталья Алексеевна – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры агрономии и химии, ФГБОУ ВПО Якутская государственная сельскохозяйственная академия, e-mail: ysaa.ykt@gmail.com

Федорова Сардана Аркадьевна – доктор биологических наук, заведующая научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии, ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, e-mail: sa.fedorova@s-vfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6952-3868>

Information about the authors

Vyacheslav M. Nikolaev – Cand. Sc. (Med.), Chief Research Officer, Head of the Department for Studying the Adaptation Mechanisms, Yakut Science Centre of Complex Medical Problems, e-mail: Nikolaev1126@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4490-8910>

Sargylana I. Sofronova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer, Head of the Scientific and Organizational Department, Yakut Science Centre of Complex Medical Problems, e-mail: sara2208@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0010-9850>

Konstantin M. Rumyantsev – Junior Research Officer at the Department for Studying the Adaptation Mechanisms, Yakut Science Centre of Complex Medical Problems, e-mail: tzeentch1993@mail.ru

Zinaida N. Alekseeva – Junior Research Officer at the Department of Chronic Non-Infectious Diseases, Yakut Science Centre of Complex Medical Problems, e-mail: gzinaida@mail.ru

Nadezhda K. Chirikova – Cand. Sc. (Pharm.), Deputy Director of the Institute of Natural Sciences, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. e-mail: hofnung@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1130-3253>

Natalia A. Sleptsova – Cand. Sc. (Agriculture), Associate Professor at the Department of Agronomy and Chemistry, Yakutsk State Agricultural Academy, e-mail: ysaa.ykt@gmail.com

Sardana A. Fedorova – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Research Laboratory of Molecular Biology, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, e-mail: sa.fedorova@s-vfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6952-3868>

Вклад авторов

Николаев В.М. – написание статьи.

Софронова С.И., Слепцова Н.А. – сбор материала.

Румянцев К.М., Алексеева З.Н., Чирикова Н.К. – выполнение анализов.

Федорова С.А. – научное консультирование.

Статья получена: 18.02.2019. Статья принята: 10.02.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 18.02.2019. Accepted: 10.02.2020. Published: 26.04.2020.

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.2

Определение уровня меланина в коже детей методом мексаметрии

Шамрикова В.А.¹, Сорокина Е.Д.¹, Дубровская Э.В.³, Крахалева Ю.А.¹, Курнявкина Е.А.²,
Криницына Ю.М.^{1,4}, Якубович А.И.⁵, Сергеева И.Г.¹

¹ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, Россия); ² АО Санаторий «Краснозерский» (632901, Новосибирская область, Краснозерский район, п. Кайгородский, ул. Санаторий, 1, Россия); ³ МАOU г. Новосибирска «Лицей № 9» (630132, г. Новосибирск, ул. 1905 года, 41, Россия); ⁴ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, Россия); ⁵ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Сорокина Елена Дмитриевна, e-mail: afonnikovadoc@gmail.com

Резюме

Обоснование. Высокая предрасположенность к получению солнечных ожогов в детском возрасте, и связанный с этим повышенный риск развития злокачественных новообразований кожи уменьшаются с возрастом. Существует вероятность взаимосвязи описанной тенденции и динамического изменения функционального состояния меланоцитов и меланина с увеличением возраста.

Цель: оценить уровень содержания меланина в коже у детей разных возрастных групп.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 78 детей в возрасте от 7 до 17 лет. Методом случайной выборки были сформированы три группы наблюдений: группа 1 – 28 детей в возрасте от 7 до 9 лет, группа 2 – 25 детей в возрасте от 10 до 12 лет, группа 3 – 25 детей в возрасте от 16 до 17 лет. Критерием включения являлось отсутствие кожных заболеваний, ассоциированных с нарушением пигментации кожи. Уровень меланина в коже измеряли методом мексаметрии в области лица, туловища и конечностей.

Результаты. Наибольший уровень меланина был зарегистрирован в области предплечий и голени во всех возрастных группах (до $28,3 \pm 10,8$, $23,3 \pm 8,6$ и $26,7 \pm 10,6$ у.е. в группах 1, 2 и 3 соответственно), наименьший – в области щёк и груди (до $8,0 \pm 4,7$, $4,4 \pm 3,4$ и $9,5 \pm 4,1$ у.е. в группах 1, 2 и 3 соответственно). Установлена зависимость между уровнем меланина в коже и анатомической областью, зависимости уровня меланина от пола и возраста не наблюдали.

Заключение. Уровень меланина в коже у детей в возрасте от 7 до 17 лет индивидуален у каждого ребёнка и зависит от локализации участка кожи, но не зависит от пола и возраста. При этом характер распределения меланина в коже стабилен и не изменяется с течением времени.

Ключевые слова: детский возраст, меланин, здоровая кожа

Для цитирования: Шамрикова В.А., Сорокина Е.Д., Дубровская Э.В., Крахалева Ю.А., Курнявкина Е.А., Криницына Ю.М., Якубович А.И., Сергеева И.Г. Определение уровня меланина в коже детей методом мексаметрии. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 12-16. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.2

Mexametric Assessment of Melanin Level in Children's Skin

Shamrikova V.A.¹, Sorokina E.D.¹, Dubrovskaya E.V.³, Krakhaleva Y.A.¹, Kurniavkina E.A.², Krinitsyna Y.M.^{1,4},
Yakubovich A.I.⁵, Sergeeva I.G.¹

¹ Novosibirsk State University (Pirogova str. 2, Novosibirsk 630090, Russian Federation); ² Sanatorium Krasnozersky (Sanatorium str. 1, Kaigorodsky village, Krasnozersky district 632901, Novosibirsk Region, Russian Federation); ³ Lyceum N 9 (1905 year str. 41, Novosibirsk 632901, Russian Federation); ⁴ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Timakova str. 2, Novosibirsk 630117, Novosibirsk Region, Russian Federation); ⁵ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstania str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Elena D. Sorokina, e-mail: afonnikovadoc@gmail.com

Abstract

Background. High predisposition to sunburn in childhood and associated increased risk of malignant skin tumors development, decrease with age. There is a likelihood of a relationship between the described trends and dynamic age related changes in functional state of melanocytes and melanin.

Aim: to evaluate the level of melanin in the skin in children of different age.

Materials and methods. The study involved 78 children aged from 7 to 17 years, without any disorders of skin pigmentation. Three groups of observations were formed: Group 1 – 28 children from 7 to 9 years, Group 2 – 25 children from 10 to 12 years, Group 3 – 25 children from 16 to 17 years. The melanin level was evaluated in the skin of face, body and extremities using mexametry.

Results. The highest level of skin melanin was observed in forearms and lower legs in all age groups (up to 28.3 ± 10.8 , 23.3 ± 8.6 and 26.7 ± 10.6 c.u. in Group 1, 2 and 3 respectively), the lowest – in cheeks and chest (up to 8.0 ± 4.7 , 4.4 ± 3.4 and 9.5 ± 4.1 c.u. in Group 1, 2 and 3 respectively). There were relationships between skin site and level of melanin, but no relationships between level of melanin and gender or age.

Findings. The level of melanin in the skin in children aged from 7 to 17 years is individual and depends on the location of the skin area, but does not depend on gender or age. The distribution of melanin in the skin is stable and does not change over time.

Key words: childhood, melanin, healthy skin

For citation: Shamrikova V.A., Sorokina E.D., Dubrovskaya E.V., Krakhaleva Y.A., Kurniavkina E.A., Krinitsyna Y.M., Yakubovich A.I., Sergeeva I.G. Mexametric Assessment of Melanin Level in Children's Skin. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 12-16. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.2

АКТУАЛЬНОСТЬ

Меланин – основной хромофор в коже человека, который отвечает за пигментацию и является одним из основных факторов защиты кожи от повреждающего воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения. Было отмечено, что степень меланизации, включая конституциональную пигментацию, является генетически детерминированным параметром, также как и факультативная пигментация (способность загорать в ответ на УФ-воздействие). Особенности меланизации, в свою очередь, могут быть связаны с предрасположенностью к развитию рака кожи. Эпидемиологические и экспериментальные данные показали, что заболеваемость, смертность и распространенность меланомы и немеланоцитарного рака кожи чаще встречаются в популяции людей со светлой кожей, со сниженной способностью загорать и повышенной предрасположенностью к развитию солнечных ожогов. В противоположность этому, среди рас с высоким уровнем пигментации кожи частота развития рака кожи, ассоциированного с УФ-излучением, намного ниже, чем среди рас с меньшим уровнем пигментации [1].

Солнечная радиация оказывает более выраженное биологическое воздействие на кожу детей по сравнению со взрослыми. Детская кожа, особенно в возрасте до 3 лет, имеет более низкую концентрацию защитного меланина и более тонкий роговой слой. Это позволяет ультрафиолетовому излучению проникать в более глубокие слои кожи и вызывать их фотоповреждение. Поскольку эпидермис очень маленьких детей тонкий, ультрафиолетовое излучение может легко достичь кожных сосочков и кожных капилляров, что может способствовать фотоиммуносупрессии.

Интенсивное воздействие УФ-излучения в детском возрасте ассоциировано с высоким риском развития рака кожи в будущем [2]. Метаанализ 51 исследования показал, что получение солнечных ожогов в детстве почти в два раза повышает риск развития меланомы во взрослом возрасте [3]. Проведены работы, доказывающие, что переезд в течение первых 10 лет жизни в регионы с высоким ультрафиолетовым индексом приводит к повышенному риску развития меланомы и немеланоцитарного рака кожи до показателей, сходных с таковыми у жителей, родившихся в этих же регионах; и наоборот, переезд в более позднем периоде жизни связан с более низким риском развития рака кожи по сравнению с коренными жителями этих регионов [4]. Было подсчитано, что регулярное использование солнцезащитного крема с SPF 15 в течение первых

18 лет жизни уменьшает риск возникновения базальных и плоскоклеточных карцином кожи на 78 % [5].

Таким образом, высокая предрасположенность к получению солнечных ожогов в детском возрасте и связанный этим повышенный риск развития злокачественных новообразований кожи в будущем уменьшаются с возрастом. Поскольку меланин является одним из ключевых компонентов защиты кожи от УФ-излучения, существует вероятность взаимосвязи описанной тенденции и динамического изменения функционального состояния меланоцитов и меланина с увеличением возраста, однако исследований в этой области проведено недостаточно. Поэтому **целью нашего исследования** было изучение уровня содержания меланина в коже у детей разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В осенний период (октябрь-ноябрь) среди школьников г. Новосибирска методом случайной выборки были сформированы три группы наблюдений. Всего в исследовании приняли участие 78 детей европеоидной расы в возрасте от 7 до 17 лет. В группу 1 вошли учащиеся 1–2-го класса в возрасте от 7 до 9 лет, из них 13 мальчиков и 15 девочек ($n = 28$). Средний возраст детей группы 1 составил $7,9 \pm 0,7$ года. Во группу 2 вошли учащиеся 5-го класса в возрасте от 10 до 12 лет ($n = 25$), средний возраст детей – $10,9 \pm 0,4$ года, мальчиков было 11, девочек – 14. В группу 3 вошли школьники 10-го класса в возрасте от 16 до 17 лет ($n = 25$), средний возраст – $16,1 \pm 0,3$ года, мальчиков – 9, девочек – 16. Критерием включения являлось отсутствие кожных заболеваний с нарушением пигментации кожи. На участие детей в исследовании было получено письменное информированное согласие родителей.

Уровень меланина измеряли методом мексаметрии на приборе «Soft plus» («Callegari S.p.A», Италия) в 12 локализациях: лоб, подбородок, левая щека, правая щека, грудь, спина, левое предплечье, правое предплечье, левая кисть, правая кисть, левая голень, правая голень. Принцип мексаметрии основан на способности кожи поглощать свет. Диапазон значений аппарата составляет от 0 до 100 условных единиц (у.е.), ошибка метода не превышает 0,1 %.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием MANOVA в программе Rstudio. Результаты представлены в виде выборочного среднего (M) и стандартной ошибки (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наибольший уровень содержания меланина был зарегистрирован в области предплечий и голеней во всех возрастных группах (рис. 1). Уровень меланина в коже левого предплечья составил $27,6 \pm 8,2$ у.е., $18,8 \pm 8,4$ у.е. и $22,1 \pm 10,2$ у.е.; в коже правого предплечья – $27,5 \pm 9,6$ у.е., $19,0 \pm 8,0$ у.е. и $22,7 \pm 9,9$ у.е.; левой голени – $28,3 \pm 10,8$ у.е.; $23,3 \pm 8,6$ у.е. и $26,7 \pm 10,6$ у.е.; правой голени – $28,0 \pm 9,4$ у.е., $21,5 \pm 8,6$ у.е. и $26,4 \pm 11,3$ у.е. в группах 1, 2 и 3 соответственно.

В области щёк и груди обнаружен наименьший уровень содержания меланина. Уровень меланина в коже левой щеки составил $8,0 \pm 4,7$ у.е., $4,4 \pm 3,4$ у.е. и $9,5 \pm 4,1$ у.е.; в коже правой щеки – $9,5 \pm 5,2$ у.е., $4,4 \pm 3,3$ у.е. и $10,0 \pm 4,0$ у.е.; груди – $9,0 \pm 7,9$ у.е., $4,6 \pm 3,8$ у.е. и $4,6 \pm 3,8$ у.е. в группах 1, 2 и 3 соответственно.

Значения уровня меланина в области лба составили $11,1 \pm 6,1$ у.е., $9,1 \pm 4,4$ у.е. и $14 \pm 5,5$ у.е.; в области подбородка – $10,3 \pm 8,8$ у.е., $9,1 \pm 4,4$ у.е. и $18,5 \pm 22,1$ у.е.; правой кисти – $17,3 \pm 10,0$ у.е., $8,5 \pm 5,5$ у.е. и $12,9 \pm 5,7$ у.е.; левой кисти – $15,9 \pm 7,9$ у.е., $8,4 \pm 5,1$ у.е. и $12,9 \pm 5,3$ у.е.; спины – $13,1 \pm 9,4$ у.е., $8,5 \pm 7,4$ у.е. и $9,5 \pm 8,6$ у.е. в группах 1, 2 и 3 соответственно. Установлена зависимость между анатомической областью и уровнем меланина в коже ($F = 2,0$, $p < 0,001$). Пол и возраст ребёнка не оказывали влияние на содержание меланина в коже ($F = 0,9$, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что значения уровня меланина у каждого ребёнка индивидуальны и не зависят от возраста и пола. Наиболее высокие показатели уровня меланина в коже были в области предплечий и голеней, и наиболее низкие – в области щёк и груди среди детей всех возрастных групп, что говорит о том, что с возрастом характер распределения меланина в коже не изменяется.

Меланин является пигментом, который продуцируется меланоцитами – крупными отростчатыми клетками, являющимися производными нервного гребня. Наиболее широко меланоциты представлены в коже, а именно в эпидермисе и волосяных фолликулах, и, в меньшей сте-

пени, в дерме. Помимо кожи меланоциты представлены в мягкой мозговой оболочке, в слизистой оболочке носа, полости рта, среднего уха, прямой кишки, шейки матки и влагалища [6; 7].

Меланогенез представляет собой адаптационный механизм организма к воздействию ультрафиолетового излучения [8]. Синтез меланина происходит в меланосомах и происходит параллельно с их созреванием. Зрелые меланосомы располагаются в отростках меланоцитов, по которым они в дальнейшем транспортируются к кератиноцитам. В кератиноцитах пигмент функционирует подобно фильтру с нейтральной оптической плотностью и поглощает ультрафиолетовое излучение. Меланоциты синтезируют два типа меланина: феомеланин и эумеланин. Эумеланин прежде всего оказывает солнцезащитное действие, снижая проникновение солнечного излучения сквозь эпидермис, а также обладает способностью к нейтрализации свободных радикалов, в то время как феомеланин неустойчив к солнечному излучению и является фототоксичным [9]. Соотношение содержания в коже двух типов меланина определяют её окраску и формируют различные этнические особенности. Наибольшее содержание феомеланина в коже зарегистрировано в коже европейцев, китайцев и мексиканцев [10].

Whiteman et al. установили, что количество меланоцитов существенно варьирует в зависимости от локализации. Так, у взрослых наибольшее количество меланоцитов на 1 мм^2 было обнаружено в коже спины и плеч ($17,1 \pm 8,8$ клеток/ мм^2), верхних ($12,6 \pm 8,8$ клеток/ мм^2) и нижних конечностей ($14,4 \pm 5,9$ клеток/ мм^2), а наименьшее количество меланоцитов – в коже передней части туловища ($3,2 \pm 2,4$ клеток/ мм^2) [11]. Аналогичная тенденция распределения содержания меланина была отмечена в нашем исследовании: наибольшее содержание пигмента было зарегистрировано в коже верхних и нижних конечностей, а наименьшее – в коже щёк и груди. Кроме того, плотность распределения меланоцитов также отличается на разных участках тела [12]. Swope et al. показали, что имплантация различного количества человеческих меланоцитов бестимусным мышам влияет на цвет кожи, и у мышей с самой высокой плотностью

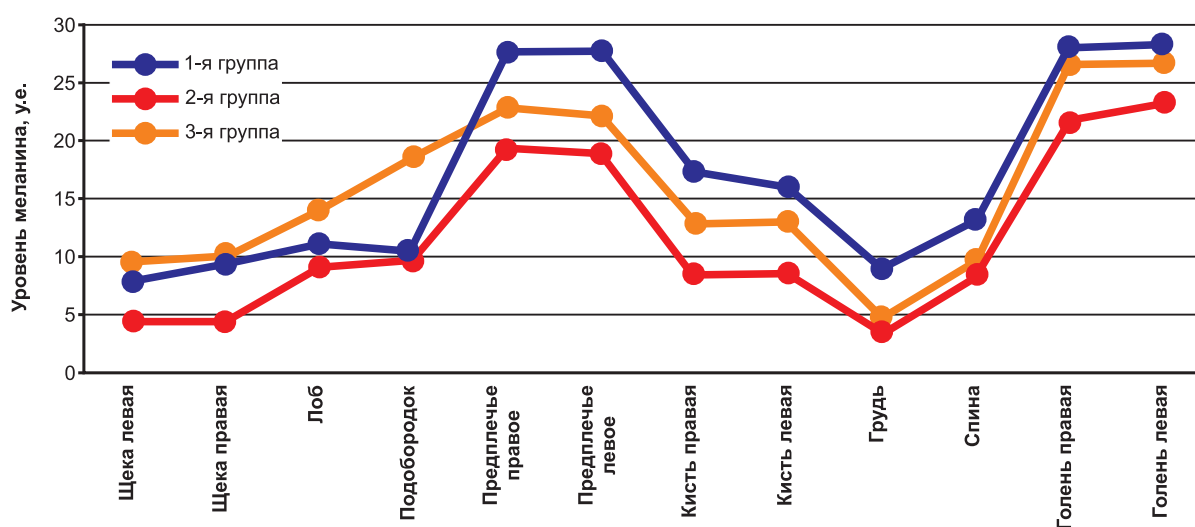


Рис. 1. Содержание меланина в коже различных областей тела у детей разных возрастных групп.

Fig. 1. Melanin content in the skin of various areas of the body in children of different age groups.

меланоцитов цвет кожи был значительно темнее, чем у мышей в других группах [13]. Таким образом, различие содержания меланина в коже разных локализаций, вероятно, можно объяснить различным количеством и плотностью распределения меланоцитов.

Однако R.J. Walsh провёл исследование, результаты которого противоречат данным, полученным в ходе нашей работы. В этом исследовании участвовали жители Новой Гвинеи различных возрастных групп. Аборигены подвергались интенсивному УФ-излучению в течении жизни в силу территориальных особенностей Новой Гвинеи и имели высокий уровень пигментации во взрослом возрасте, но при этом имели светлую кожу при рождении. Уровень меланина в коже измерялся методом спектрофотометрии. По данным автора, у детей при рождении уровень меланина в области лба был выше, чем в области предплечий и подмышечной впадины. Как и в нашем исследовании, такой характер распределения меланина сохранялся в течение всей жизни. Кожа новорождённых детей содержала меньшее количество меланина в исследуемых областях по сравнению со взрослыми, однако к пятимесячному возрасту уровень меланина достигал показателей взрослого молодого человека. При этом в областях, подверженных воздействию УФ-излучения, уровень пигментации с возрастом увеличивался, а в области подмышечной впадины он оставался стабильным [14]. В то же время, согласно исследованиям, проведённым *in vitro*, меланоциты взрослого человека обладают меньшей пролиферативной активностью по сравнению с меланоцитами плода и новорождённого [15]. Вероятно, количество меланина в большей степени зависит от содержания меланоцитов в коже, чем от длительности воздействия УФ-излучения, роль которого в процессе меланогенеза неоспорима. Однако это не единственные факторы, которые оказывают влияние на синтез меланина.

Например, медиаторы, выделяемые соседними кератиноцитами и фибробластами, такие как основной фактор роста фибробластов, фактор стволовых клеток, эндотелин-1, простагландины и лейкотриены, способны воздействовать на плотность, дифференцировку меланоцитов и на их меланинпродуцирующую способность. Кроме того, три агониста – альфа-меланоцитстимулирующий гормон, адренокортикотропный гормон и проопиомеланокортин могут активировать рецептор меланокортина 1 (MC1R), который регулирует количество и качество продукции меланина. Кроме того, уровень продукции меланина зависит от размера меланосом и от активности тирозиназы в меланоцитах. Нативная меланинпродуцирующая способность меланоцитов зависит также и от генетических факторов. Так, ген SLC24A5 кодирует белок NCKX5 – калий-зависимого натриево-кальциевого насоса, который обладает пониженной обменной активностью, обуславливающей более низкую интенсивность меланогенеза. Предполагается, что регуляторные гены меланогенеза различаются между расами и даже между отдельными людьми и обуславливают различную интенсивность продуцирования меланина [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе нашего исследования было показано, что уровень меланина в коже у детей 7–17 лет зависит от локализации участка кожи, но не от пола и возраста. При этом характер распределения меланина

стабилен и не изменяется с течением времени. Однако большое количество экзогенных и эндогенных факторов, оказывающих влияние на меланогенез, и многообразие их сочетаний и взаимодействия обуславливают индивидуальность уровней содержания меланина на различных участках тела между отдельными людьми.

Метод мексаметрии по эффективности и функциональности соотносим с другими методами измерения уровня меланина в коже, но при этом отличается простотой и удобством в применении. Таким образом, мексаметрия может активно использоваться в дерматологии с целью оценки уровня пигментации кожи.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lu H, Edwards C, Gaskell S, Pearse A, Marks R. Melanin content and distribution in the surface corneocyte with skin phototypes. *Br J Dermatol*. 1996; 135(2): 263-267. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb01157.x
2. Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(6): 1080-1089. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0821
3. Dennis LK, Vanbeek MJ, Freeman LEB, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2008; 18(8): 614-627. doi: 10.1016/j.annepidem.2008.04.006
4. Cestari T, Buster K. Photoprotection in specific populations: Children and people of color. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3 S1): S110-S121. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.039
5. Stern RS, Weinstein MC, Baker SG. Risk reduction for nonmelanoma skin cancer with childhood sunscreen use. *Arch Dermatol*. 1986; 122(5): 537-545. doi: 10.1001/archderm.1986.01660170067022
6. Boissy RE, Hornyak TJ. Extracutaneous melanocytes. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortone JP (eds.). *The pigmentary system: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
7. Westerhof W. The discovery of the human melanocyte. *Pigment Cell Res*. 2006; 19(3): 183-193. doi: 10.1111/j.1600-0749.2006.00313.x
8. Bolognia JL, Orlow SJ. Melanocyte Biology. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. (eds). *Dermatology*. 2nd ed. London: Elsevier Mosby; 2009.
9. Wenczl E, Van der Schans GP, Roza L, Kolb RM, Timmerman AJ, Smit NP, et al. (Pheo)melanin photosensitizes UVA-induced DNA damage in cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol*. 1998; 111(4): 678-682. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00357.x
10. Visscher MO. Skin color and pigmentation in ethnic skin. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017; 25(1): 119-125. doi: 10.1016/j.fsc.2016.08.011
11. Whiteman DC, Parsons PG, Green AC. Determinants of melanocyte density in adult human skin. *Arch Dermatol Res*. 1999; 291(9): 511-516. doi: 10.1007/s004030050446
12. Huang WS, Wang YW, Hung KC, Hsieh PS, Fu KY, Dai LG, et al. High correlation between skin color based on CIELAB color space, epidermal melanocyte ratio, and melanocyte melanin content. *PeerJ*. 2018; 6: e4815. doi: 10.7717/peerj.4815
13. Swope VB, Supp AP, Boyce ST. Regulation of cutaneous pigmentation by titration of human melanocytes in cultured skin substitutes grafted to athymic mice. *Wound Repair Regen*. 2002; 10(6): 378-386. doi: 10.1046/j.1524-475X.2002.10607.x

14. Walsh RJ. Variation in the melanin content of the skin of New Guinea natives at different ages. *J Invest Dermatol.* 1964; 42(3): 261-265. doi: 10.1038/jid.1964.59

15. Bennett DC, Medrano EE. Molecular regulation of melanocyte senescence. *Pigment Cell Res.* 2002; 15(4): 242-250. doi: 10.1034/j.1600-0749.2002.02036.x

Сведения об авторах

Шамрикова Валентина Андреевна – студентка, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: val_shh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0464-3700>

Сорокина Елена Дмитриевна – клинический ординатор, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: afonnikovadoc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-9881>

Дубровская Элина Витальевна – ученица, МАОУ «Лицей № 9», e-mail: elina_du@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0590-7501>

Крахаева Юлия Андреевна – клинический ординатор, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: goodjulia1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6409-4956>

Микаилова Дарья Амировна – клинический ординатор, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: mika20-04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5630-0801>

Курнявкина Елена Алексеевна – кандидат медицинских наук, главный врач, АО Санаторий «Краснозерский», e-mail: san_kurnavka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7458-7439>

Криницына Юлия Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной медицины института медицины и психологии имени В.Л. Зельмана, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; старший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: julia407@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9383-0745>

Якубович Андрей Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: divanand@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0171-9215>

Сергеева Ирина Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной медицины института медицины и психологии имени В.Л. Зельмана, директор Центра постдипломного медицинского образования, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: i_g_sergeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-8957>

Information about the authors

Valentina A. Shamrikova – Student, Novosibirsk State University, e-mail: val_shh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0464-3700>

Elena D. Sorokina – Clinical Resident, Novosibirsk State University, e-mail: afonnikovadoc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-9881>

Elina V. Dubrovskaya – Student, Municipal Autonomous Educational Institution "Lyceum N 9", e-mail: elina_du@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0590-7501>

Yulia A. Krakhaleva – Clinical Resident, Novosibirsk State University, e-mail: goodjulia1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6409-4956>

Daria A. Mikailova – Clinical Resident, Novosibirsk State University, e-mail: mika20-04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5630-0801>

Elena A. Kurniavkina – Cand. Sc. (Med), Head Physician, Sanatorium "Krasnozersky", e-mail: san_kurnavka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7458-7439>

Yulia M. Krinitsyna – Dr. Sc. (Med), Professor of the Department of Fundamental Medicine at the Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; Senior Research Officer, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: julia407@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9383-0745>

Andrey I. Yakubovich – Dr. Sc. (Med), Professor, Head of the Department of Dermatology and Cosmetology, Irkutsk State Medical University, e-mail: divanand@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0171-9215>

Irina G. Sergeeva – Dr. Sc. (Med), Professor of the Department of Fundamental Medicine at the Zelman Institute of Medicine and Psychology, Director of the Center for Postgraduate Medical Education, Novosibirsk National Research State University, e-mail: i_g_sergeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-8957>

Вклад авторов

Шамрикова В.А. – написание статьи, проведение практической части исследования на базе МАОУ г. Новосибирска «Лицей № 9».

Сорокина Е.Д. – проведение практической части исследования на базе АО Санаторий «Краснозерский», написание статьи.

Дубровская Э.В. – проведение практической части исследования на базе МАОУ г. Новосибирска «Лицей № 9», статистическая обработка данных.

Крахаева Ю.А. – проведение практической части исследования на базе АО Санаторий «Краснозерский», статистическая обработка данных.

Курнявкина Е.А. – проведение практической части исследования на базе АО Санаторий «Краснозерский», статистическая обработка данных.

Криницына Ю.М. – написание статьи, статистическая обработка данных.

Якубович А.И. – концепция исследования, написание статьи, оформление статьи для журнала.

Сергеева И.Г. – концепция исследования, набор групп для исследования, организация процесса исследования, написание статьи, научный руководитель исследования.

Статья получена: 25.09.2019. Статья принята: 10.02.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 25.09.2019. Accepted: 10.02.2020. Published: 26.04.2020.

Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера HCV NS3 в аутопсийном материале головного мозга умерших в исходе хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С

Майбогин А.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Минздрава Российской Федерации (105064, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Майбогин Артемий Михайлович, e-mail: uvb777@rambler.ru

Резюме

Обоснование. Поражение головного мозга является одним из наиболее распространённых внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV). К настоящему времени установлены его основные клинические и нейрометаболические особенности. Однако морфологическая картина HCV-ассоциированных церебральных изменений и особенности экспрессии молекулярных маркеров вируса в веществе мозга остаются недостаточно изученными, что существенно ограничивает возможности патологоанатомической диагностики рассматриваемого заболевания.

Цель исследования. Изучить морфологическую картину и установить особенности иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии вирусного маркера HCV NS3 в мозге при хронической HCV-инфекции.

Методы. Исследование выполнено на аутопсийном материале головного мозга умерших в исходе хронической HCV-инфекции (40 случаев) и умерших без признаков психической патологии (15 случаев) с применением комплекса иммуногистохимических и патоморфологических методов.

Результаты. Показано, что морфологическая картина поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции представлена неспецифическими дистрофическими, воспалительными и пролиферативными изменениями, выраженность которых статистически значимо различается в зависимости от отделов мозга ($p < 0,001$). Экспрессия маркера HCV NS3 обнаруживается во всех исследованных отделах головного мозга и характеризуется наибольшей интенсивностью в белом веществе больших полушарий и ствольных отделов ($p < 0,05$). ИГХ-реакция маркера NS3 проявляется в клетках микроглии, эндотелия сосудов, клетках воспалительного инфильтрата и в клетках перивентрикулярной эпендимы. Методом корреляционного анализа установлено, что показатели экспрессии NS3 образовывали наиболее сильные прямые высокозначимые ($p < 0,01$) корреляционные взаимосвязи с такими категориями, как экспрессия CD68, микроглиоз и аксональная дегенерация, что позволяет рассматривать их как основные факторы, посредством которых реализуется повреждающее воздействие HCV в мозге.

Заключение. Изучены типичные морфологические изменения головного мозга при хронической HCV-инфекции. Установлены особенности ИГХ-экспрессии вирусного маркера NS3 в различных отделах мозга. Полученные результаты исследования могут быть использованы для улучшения патологоанатомической диагностики поражения мозга при хронической HCV-инфекции.

Ключевые слова: вирус гепатита С, мозг, морфологические изменения, экспрессия HCV NS3, CD 68, корреляционный анализ

Для цитирования: Майбогин А.М. Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера HCV NS3 в аутопсийном материале головного мозга умерших в исходе хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 17-23. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.3

Peculiarities of the Expression of Immunohistochemical Marker HCV NS3 in the Autopsy Brain of the Patients Died in the Outcome of Chronic Infection, Caused by Hepatitis C Virus

Maybogin A.M.

National Helmholtz Medical Center of Eye Diseases (Sadovaya-Chernogryazskaya 14/19, Moscow 105064, Russian Federation)

Corresponding author: Artemy M. Maybogin, e-mail: uvb777@rambler.ru

Abstract

Background. Brain lesion is one of the most common extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. To date, its main clinical and neurometabolic features have been established. However, the morphological picture of HCV-associated cerebral changes and peculiarities of viral molecular markers expression in brain matter remain poorly understood. This significantly limits the possibilities of pathological diagnosis of this disease.

Aims. To study the morphological picture of brain lesion during chronic HCV infection and to determine the peculiarities of immunohistochemical (IHC) expression of the HCV NS3 antigen in brain matter.

Materials and methods. The study was performed on autopsy brain of 40 patients who died in the outcome of HCV infection and 15 patients died without signs of mental pathology. Complex of pathomorphological and ICH methods was used.

Results. It was demonstrated that morphological picture of brain lesion in chronic HCV infection is represented by non-specific dystrophic, inflammatory and proliferative changes, the severity of which varies significantly depending on the brain departments ($p < 0.001$). Expression of the NS3 marker is found in all studied brain regions and shows the highest intensity in white matter of cerebral hemispheres and in brain stem ($p < 0.05$). The ICH reaction of NS3 is manifested

in microglia cells, vascular endothelium, inflammatory infiltrate cells and in periventricular ependyma cells. Using correlation analysis method it was found that NS3 expression formed the strongest correlations with such categories as CD68 expression, microgliosis, and axonal degeneration. This allows considering they are the main factors by which HCV realizes its deleterious effect on the brain.

Conclusion. Characteristic morphological changes of the brain in chronic HCV infection were studied. The features of ICH expression of the NS3 in various parts of the brain are established. The results can be used to improve pathological diagnosis of brain lesion in chronic HCV infection.

Key words: hepatitis C virus, brain, morphological changes, HCV NS3 expression, CD68, correlation analysis

For citation: Maybogin A.M. Peculiarities of the Expression of Immunohistochemical Marker HCV NS3 in the Autopsy Brain of the Patients Died in the Outcome of Chronic Infection, Caused by Hepatitis C Virus. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 17-23. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.3

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV), является актуальной проблемой современной медицины. Более чем в 90 % случаев её течение сопровождается развитием внепеченочных проявлений, в основе которых лежит способность возбудителя к репликации в различных органах и тканях. Одним из наиболее распространённых внепеченочных проявлений является HCV-ассоциированное поражение головного мозга, частота которого достигает 50 % среди пациентов с хронической формой инфекции [1, 2, 3, 4]. Основными его клиническими проявлениями являются когнитивная дисфункция, различные аффективные и неврологические расстройства, а также ишемические и воспалительные изменения в различных отделах мозга [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. По данным литературы, развитие данной симптоматики не зависит от степени печёночного страдания, клинических и иммунологических показателей, а её дебют может наблюдаться уже в прецирротической стадии заболевания. Это отличает поражение мозга при HCV-инфекции от церебральных расстройств при других заболеваниях печени. Последнее позволяет говорить о её определённой нозологической самостоятельности, для обозначения которой в зарубежной литературе используется термин «церебральный HCV синдром» (HCV Brain Syndrome) [3, 4, 5, 6].

Из литературы известно, что HCV проникает в головной мозг по механизму «тройного коня» в инфицированных моноцитах периферической крови, которые образуют в мозге популяцию CD68-позитивной микроглии и являются основным источником вирусной репликации в веществе головного мозга [10, 11, 12]. Ведущими патогенетическими факторами церебральных расстройств при хронической HCV-инфекции считаются индуцированная возбудителем цитокинемия и аутоиммунное повреждение нервной ткани и мелких церебральных сосудов антителами и циркулирующими иммунными комплексами, следствием которых являются дистрофические и воспалительные изменения вещества мозга [3, 4].

Проведённые ранее исследования позволили изучить патогенез, а также основные клинические и нейрометаболические особенности HCV-ассоциированного поражения мозга [3, 4, 5, 6, 13, 14, 15, 16, 17]. В противоположность этому, морфологическая картина изменений головного мозга при рассматриваемом заболевании в настоящее время остаётся недостаточно изученной. Ещё меньше известно об особенностях экспрессии и локализации молекулярных маркеров возбудителя в нервной ткани. Это существенно ограничивает возможности морфологической диагностики и оценки поражения мозга при хронической HCV-инфекции [1, 4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение морфологической картины HCV-ассоциированного поражения головного мозга и определение особенностей иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии молекулярного маркера HCV NS3 в веществе мозга на основании комплексного морфологического исследования головного мозга умерших в исходе хронической HCV-инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование является ретроспективным описательным одномоментным (поперечным). Аутопсийные исследования выполнены на базе ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» (Республика Беларусь). Работа выполнена в рамках диссертационных исследований, одобренных на заседании Совета по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет», протокол № 51 от 15.10.2009 г.

Объектом исследования явились аутопсийные образцы головного мозга 40 умерших в исходе хронической HCV-инфекции в возрасте от 35 до 76 лет (медиана возраста – 47,0 (42,0–49,0) лет). Диагноз основного заболевания во всех случаях был подтверждён прижизненно молекулярно-генетическими методами согласно действующим клиническим протоколам. В исследуемую группу включали только те случаи, в которых при ИГХ исследовании маркер HCV NS3 определялся в веществе мозга и в ткани печени. Группу сравнения составили 20 умерших без признаков психической патологии в возрасте от 31 до 72 лет (медиана возраста – 49,5 (44,0–55,0) лет).

При вскрытии мозг извлекали целиком и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина не менее 48 часов. Для гистологического исследования вырезали кусочки коры и белого вещества из лобных и височных долей больших полушарий (поля 10 и 21 по Бродману), базальных ганглиев (чечевицеобразное ядро), гиппокампа, мозжечка и ствола мозга (на уровне оливы), которые подвергали стандартной гистологической проводке с последующей заливкой в парафин. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином для обзорного исследования. В результате проведённого сравнительного микроскопического исследования были определены морфологические признаки, по которым образцы мозга из исследуемой группы отличались от аналогичных образцов из группы контроля. Для последующего морфологического исследования были выбраны 15 наиболее распространённых патогистологических признаков, отражавших различные изменения нервной ткани, частота встречаемости каждого из которых составляла не менее 30 % случаев в исследуемой группе. Среди них: экспрессия маркера HCV NS3

(1), экспрессия CD68 (2), периваскулярная воспалительная инфильтрация (3), паренхиматозная воспалительная инфильтрация (4), нейронафагия (5), микроглиоз (6), демиелинизация (7), аксональная дегенерация (8), степень поражения нейронов (9), периваскулярный склероз (10), выпадение нейронов (11), волокнисто-клеточный глиоз (12), периваскулярные кровоизлияния (13), гемосидероз (14), кальцификация (15). Для верификации выявленных патогистологических изменений применяли следующие элективные окраски: пикрофуксином по Ван-Гизону, на миелин по Клюверу – Баррера, крезилвиолетом по Ниссию, на фибрин по Лендруму, методом серебрения по Мягаву – Александровской на микроглию, методом фон Косса для выявления солей кальция и Пруссским голубым на железо [18, 19]. Интенсивность выявленных изменений оценивали в 10 случайных полях зрения при 200- и 400-кратном увеличении микроскопа с применением визуально-аналоговых морфометрических шкал балльной (для критериев 1–9) и бинарной (для критериев 10–15) оценки по предложенным ранее методикам [18, 19].

Иммуногистохимические исследования осуществляли с применением моноклональных антител к маркеру HCV NS3 (клон MMM 33, Monosan Xtra™, США) и к клеткам микроглии (CD68, клон KP1, Biocare Medical™, США) [12, 20]. ИГХ-реакцию проводили в автоматическом режиме с использованием автоматизированного иммуностейнера Leica BOND MAX (Leica Microsystems, Германия) согласно протоколам компании-производителя. Экспрессию NS3 оценивали на срезах из всех исследованных отделов мозга в 10 случайных полях зрения при 200-кратном увеличении микроскопа с применением полуколичественной шкалы: отсутствие экспрессии – 0 баллов; от 1 до 10 окрашенных клеток – 1 балл; от 11 до 20 окрашенных клеток – 2 балла, более 20 окрашенных клеток – 3 балла [20]. Оценку реакций клеток микроглии в белом веществе мозга проводили с использованием метода, предложенного нами ранее [21, 22]. Микроскопическое исследование проводили с применением микроскопа Zeiss Axioskop 2 plus, оборудованного цифровой фотокамерой Digital Interface DFW-X710

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, США). Сравнительный анализ между группами проводили с использованием методов непараметрической статистики: дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса для множественных сравнений независимых групп, анализа таблиц сопряженности с определением критерия Хи-квадрат для бинарных значений и метода непараметрического корреляционного анализа с определением коэффициентов Спирмена. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ИГХ-экспрессия HCV NS3 обнаруживалась во всех исследованных отделах мозга. В веществе мозга маркеры NS3 выявлялись главным образом в клетках микроглиального фенотипа в виде стойкого коричневого цитоплазматического окрашивания с максимальной плотностью в перинуклеарной зоне. Экспрессия NS3 также проявлялась в эндотелии мелких церебральных сосудов и в клетках воспалительного инфильтрата в периваскулярных пространствах. В 5 случаях (12,5 %) позитивное окрашивание NS3 наблюдалось в цитоплазме клеток перивентрикулярной эпендимы (рис. 1).

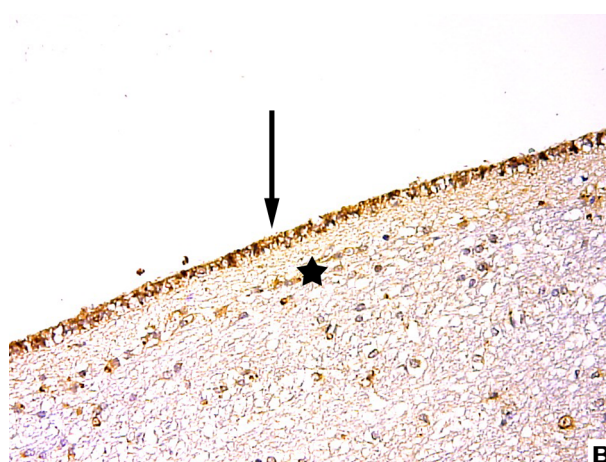
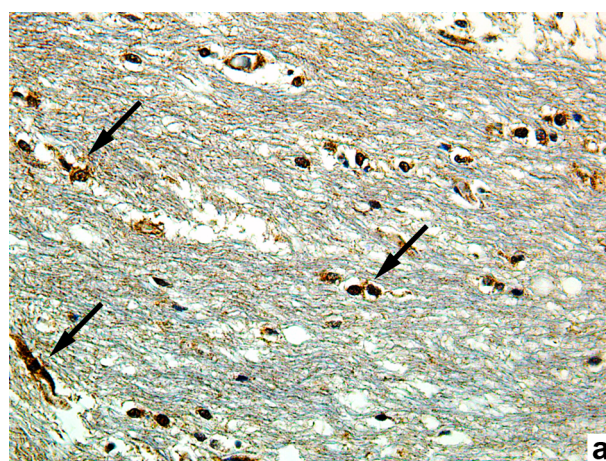


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция HCV NS3 в веществе головного мозга при хронической HCV-инфекции: а – экспрессия маркера NS3 в клетках микроглии (частично указаны стрелками) в подкорковом белом веществе височной доли (поле 21); б – экспрессия NS3 в эндотелии церебрального сосуда малого калибра (указано стрелкой); в – экспрессия вирусного маркера NS3 в клетках эпендимы боковых желудочков мозга (указано стрелкой) и в клетках микроглии в белом веществе из перивентрикулярной зоны (указано звездочкой); хромоген – диаминобензидин. Увеличение $\times 400$.

Fig. 1. Immunohistochemical reaction of HCV NS3 in the brain matter in chronic HCV infection: а – expression of NS3 marker in the microglial cells (partially indicated with arrows) in subcortical white matter of temporal lobe; б – expression of NS3 in the endothelium of the small caliber cerebral vessel (arrow); в – NS3 marker expression in the ependyma cells of lateral ventricles (arrow) and in the microglia cells in periventricular white matter (indicated with asterisk); Chromogen – diaminobenzidine. Magnification $\times 400$.

В 100 % наблюдений маркеры NS3 проявлялась в подкорковом белом веществе больших полушарий и ствола мозга, где показатели признака были наиболее выражены. Средние значения показателей экспрессия NS3 представлены в таблице 1. В результате проведенного морфологического исследования также были определены показатели остальных изучаемых морфологических признаков. Средние значения признаков, измеряемых по балльным и бинарным шкалам, представлены в таблицах 1 и 2.

При исследовании статистической связи между морфологическими признаками, измеряемыми в баллах, и отделами мозга методом Краскела – Уоллиса в качестве зависимых переменных были выбраны порядковые переменные, а независимых переменных – исследованные отделы головного мозга. Выдвигалась нулевая гипотеза об отсутствии различий средних рангов исследуемых признаков, измеряемых в балльной шкале, в зависимости от отделов головного мозга. За уровень значимости

Медианные значения балльных признаков в различных отделах мозга

Таблица 1

Median values of scoring criteria in various parts of the brain

Table 1

Морфологический признак, общая частота встречаемости (%)	Отделы головного мозга							
	Базальные ядра	Кора височной доли	Белое вещество височной доли	Гиппокамп	Кора лобной доли	Белое вещество лобной доли	Мозжечок	Ствол мозга
Экспрессия вирусного белка NS3, 100 %	2,0	1,0	3,0	2,0	1,0	3,0	1,0	3,0
Экспрессия CD68, 100 %	2,0	2,0	3,0	2,5	2,0	3,0	2,0	3,0
Периваскулярная воспалительная инфильтрация, 90 %	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	2,0	1,0	2,0
Паренхиматозная воспалительная инфильтрация, 90 %	2,0	2,0	3,0	2,0	2,0	3,0	1,5	2,0
Нейронофагия, 90 %	1,0	2,0	—	,0	2,0	—	1,0	1,0
Микроглиоз, 100 %	—	—	3,0	2,0	—	3,0	3,0	3,0
Демиелинизация, 100 %	—	—	1,0	1,0	—	1,0	1,0	1,0
Аксональная дегенерация, 100 %	—	—	2,0	1,0	—	2,0	1,0	1,0
Степень поражения нейронов, 100 %	1,0	3,0	—	1,0	2,0	—	1,0	2,0

Примечание. «—» — оценка признака не проводилась.

Показатели бинарных критериев в различных отделах мозга

Таблица 2

Average values of binary criteria in various parts of the brain

Table 2

Признак, общая частота встречаемости (%)	Отдел мозга, частота встречаемости признака (%)									
	Балл	Базальные ядра	Кора височной доли	Белое вещество височной доли	Гиппокамп	Кора лобной доли	Белое вещество лобной доли	Мозжечок	Ствол мозга	Всего, %
Периваскулярный склероз, 95 %	0	15,0	95,0	90,0	30,0	90,0	90,0	20,0	5,0	54,4
	1	85,0	5,0	10,0	70,0	10,0	10,0	80,0	95,0	45,6
Выпадение нейронов, 100 %	0	22,5	10,0	—	32,5	0,0	—	30,0	17,5	18,8
	1	77,5	90,0	—	67,5	100,0	—	70,0	82,5	81,3
Волокнисто-клеточный глиоз, 85 %	0	—	22,5	—	25,0	15,0	—	57,5	37,5	31,5
	1	—	77,5	—	75,0	85,0	—	42,5	62,5	68,5
Периваскулярные кровоизлияния, 67,5 %	0	47,5	100,0	97,5	37,5	100,0	92,5	62,5	32,5	71,3
	1	52,5	0,0	2,5	62,5	0,0	7,5	37,5	67,5	28,7
Гемосидероз, 100 %	0	40,0	95,0	92,5	12,5	92,3	90,0	55,0	0,0	59,6
	1	60,0	5,0	7,5	87,5	7,7	10,0	45,0	100,0	40,4
Кальцификация, 40 %	0	92,5	75,0	80,0	60,0	70,0	80,0	97,5	92,5	80,9
	1	7,5	25,0	20,0	40,0	30,0	20,0	2,5	7,5	19,1

Примечание. «—» — оценка признака не проводилась.

принимали $p = 0,05$. Для всех зависимых переменных нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,001$. Результаты применения критерия Краскела – Уоллиса представлены в таблице 3. Для исследования взаимосвязи между бинарными признаками и отделами головного мозга выводились таблицы сопряженности, и на их основе рассчитывался тест независимости хи-квадрат. Выдвигалась нулевая гипотеза об отсутствии различий исследуемых бинарных признаков в зависимости от отделов мозга. За уровень значимости принимали $p = 0,05$. Для всех зависимых переменных нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,001$.

Для выявления статистически значимых различий в анализе Краскела – Уоллиса проводили попарное сравнение выборок по каждому признаку в различных отделах мозга. За уровень значимости принимали $p = 0,05$. В результате были установлены гомогенные подмножества, образованные средними рангами исследуемого признака, различия значений в которых являются статистически незначимыми.

По признаку экспрессия NS3 выделялось три подмножества. Наиболее высокие ранговые показатели признака наблюдались в подкорковом белом веществе лобной и височной долей, а также в стволе мозга (статистика критерия $(H) = 3,82$, достигнутый уровень значимости $(P) = 0,148$ при $p = 0,05$). Менее выраженные значения определялись в гиппокампе и базальных ядрах ($H = 0,133$, $P = 0,715$, $p = 0,05$). Наименьшие средние ранги экспрессии отмечались в мозжечке и сером веществе больших полушарий ($H = 5,74$, $P = 0,56$, $p = 0,05$). Это указывало на неравномерный характер экспрессии маркера NS3 в нервной ткани,

наиболее выраженные показатели которой статистически значимо определялись в белом веществе мозга.

Для определения степени взаимовлияния различных морфологических изменений мозга при хронической HCV-инфекции был проведен анализ корреляционных связей между их ранговыми показателями. При этом рассматривались только сильные ($0,7 < r < 1,0$) и умеренные ($0,5 < r < 0,7$) высокосвязанные ($p < 0,01$) корреляционные связи. По критерию экспрессия NS3 было обнаружено 6 корреляционных связей, удовлетворяющих заданным условиям (таблица 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в основе морфологической картины поражения мозга при хронической HCV-инфекции лежат различные дистрофические, воспалительные и пролиферативные изменения нервной ткани, интенсивность которых статистически значимо различается в зависимости от отделов мозга ($p < 0,05$). Диагностическое значение при патологоанатомическом исследовании имеет определение экспрессии иммуноморфологических маркеров HCV. Совокупность гистологических изменений, выявленных в различных функционально важных зонах (кора и подкорка больших полушарий, базальные ядра, гиппокамп, ствол мозга) представляет собой морфологический субстрат церебральной дисфункции, характерной для пациентов с хронической HCV-инфекцией [3, 4, 5, 6].

Установлено, что экспрессия маркера HCV NS3 обнаруживается во всех исследованных отделах головного

Результаты применения критерия Краскела – Уоллиса

Таблица 3

Results of the Kruskal – Wallis test

Table 3

Морфологический признак	Статистика критерия (H)	Степени свободы (df)	Уровень значимости (P)	Объем выборки (n)
Экспрессия NS3	194,043	7	0,000	320
Экспрессия CD68	84,917	7	0,000	320
Периваскулярная круглоклеточная инфильтрация	28,244	7	0,000	320
Диффузная круглоклеточная инфильтрация	65,244	7	0,000	320
Нейронофагия	95,120	5	0,000	240
Микроглиоз	49,686	4	0,000	200
Демиелинизация	28,976	4	0,000	200
Аксональная дегенерация	85,976	4	0,000	200
Степень поражения нейронов	52,832	5	0,000	240

Характер корреляционных связей, ассоциированных с критерием экспрессия NS3

Таблица 4

The characteristics of the correlations associated with the NS3 expression criterion

Table 4

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	Количество наблюдений	p
NS3 vs CD68	$r = 0,801$	320	$< 0,001$
NS3 vs периваскулярная воспалительная инфильтрация	$r = 0,602$	320	$< 0,001$
NS3 vs диффузная воспалительная инфильтрация	$r = 0,635$	320	$< 0,001$
NS3 vs микроглиоз	$r = 0,751$	200	$< 0,001$
NS3 vs демиелинизация	$r = 0,616$	200	$< 0,001$
NS3 vs аксональная дегенерация	$r = 0,723$	200	$< 0,001$

мозга и характеризуется наибольшей интенсивностью в белом веществе больших полушарий и стволе головного мозга ($p < 0,05$). ИГХ реакция NS3 проявляется главным образом в клетках микроглии, эндотелия мелких церебральных сосудов и в клетках воспалительного инфильтрата. Это согласуется с имеющимися данными о том, что CD68-позитивные клетки микроглии являются основным субстратом вирусной нейроинвазии [10, 11, 12]. Также существуют указания на то, репликацию HCV способны поддерживать клетки эндотелия церебральных сосудов, которые обладают всеми основными рецепторами, необходимыми для его трансмембранного проникновения [13]. Особый интерес представляет наблюдавшаяся в 5 случаях (12,5 % наблюдений) при ИГХ реакции экспрессия маркера NS3 в клетках перивентрикулярной эпендимы. Мы предполагаем, что это может быть связано как с проявлениями антигенной мимикрии между исследуемым антигеном и ультраструктурами эпендимоцитов, так и с возможным внутриклеточным проникновением HCV в клетки эпендимы с последующим их инфицированием. В свою очередь, это может свидетельствовать о возможности нейроинвазии HCV из ликвора в перивентрикулярных зонах. Последнее, однако, нуждается в дальнейшем изучении, учитывая ограничения применённого нами метода исследования.

В результате проведённого корреляционного анализа было выявлено, что показатели экспрессии NS3 в мозге образуют наиболее сильные прямые высокозначимые корреляционные связи с такими морфологическими категориями, как экспрессия CD68 ($r = 0,801$; $p < 0,001$), микроглиоз ($r = 0,751$; $p < 0,001$) и аксональная дегенерация ($r = 0,723$; $p < 0,001$). Это позволяет рассматривать их как основные факторы, посредством которых реализуется повреждающее воздействие возбудителя в нервной ткани при хронической HCV-инфекции. Полученные результаты согласуются с данными литературы о ведущей роли клеток микроглии в поддержании вирусной репликации в мозге, и о возможном развитии аутоиммунной демиелинизации в белом веществе мозга при хронической HCV-инфекции [3, 4, 15, 17, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведена комплексная морфологическая оценка изменений головного мозга при хронической HCV-инфекции и установлены её характерные морфологические признаки в веществе мозга. Впервые изучены особенности иммуногистохимической экспрессии вирусного маркера HCV NS3 в различных отделах мозга; показана реакция NS3 в клетках перивентрикулярной эпендимы. Методом корреляционного анализа установлены морфологические категории, которые могут рассматриваться как основные факторы повреждающего воздействия HCV в нервной ткани. Полученные результаты являются объективными и статистически значимыми, их использование позволит улучшить патологоанатомическую диагностику поражения мозга при хронической HCV-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. *Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей*. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011.
2. Lingala S, Ghany MG. Natural history of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015; 44(4): 717-734. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003

3. Mathew S, Faheem M, Ibrahim SM, Iqbal W, Rauff B, Fatima K, et al. Hepatitis C virus and neurological damage. *World J Hepatol*. 2016; 8(12): 545-556. doi: 10.4254/wjh.v8.i12.545
4. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – a review. *J Adv Res*. 2017; 8(2): 139-148. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.005
5. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003; 9(6): 847-857. doi: 10.1017/S1355617703960048
6. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut*. 2006; 55(11): 1624-1630. doi: 10.1136/gut.2005.080267
7. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002; 35(2): 433-439. doi: 10.1053/jhep.2002.30688
8. Bolay H, Söylemezoğlu F, Nurlu G, Tuncer S, Varli K. PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg*. 1996; 98(4): 305-308. doi: 10.1016/0303-8467(96)00040-6
9. Seifert F, Struffert T, Hildebrandt M, Blümcke I, Brück W, Staykov D, et al. In vivo detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the brain in a case of encephalitis: evidence for HCV neuroinvasion. *Eur J Neurol*. 2008; 15(3): 214-218. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02044.x
10. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol*. 2004; 78(10): 5170-5183. doi: 10.1128/jvi.78.10.5170-5183.2004
11. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, Adair D, Vargas H, Ingui C, et al. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol*. 2002; 76(2): 600-608. doi: 10.1128/jvi.76.2.600-608.2002
12. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C Virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol*. 2009; 83(3): 1312-1319. doi: 10.1128/JVI.01890-08
13. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012; 142(3): 634-643. e6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.028
14. Bokemeyer M, Ding XQ, Goldbecker A, Raab P, Heeren M, Arvanitis D, et al. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut*. 2011; 60(3): 370-377. doi: 10.1136/gut.2010.217976
15. Pawlowski T, Radkowski M, Małyszczak K, Inglot M, Zalewska M, Jablonska J, et al. Depression and neuroticism in patients with chronic hepatitis C: correlation with peripheral blood mononuclear cells activation. *J Clin Virol*. 2014; 60(2): 105-111. doi: 10.1016/j.jcv.2014.03.004
16. Grover VP, Pavese N, Koh SB, Wylezinska M, Saxby BK, Gerhard A, et al. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation. *J Viral Hepat*. 2012; 19(12): e89-96. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01510.x
17. Forton DM, Hamilton G, Allsop JM, Grover VP, Wesnes K, O'Sullivan C, et al. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol*. 2008; 49(3): 316-322. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.022
18. Чубинидзе А.И. К методике гистологического (морфологического) определения степени поражения центральной нервной системы. *Архив патологии*. 1972; 34(11): 77-78.
19. Herder V, Hansmann F, Wohlsein P, Peters M, Varela M, Palmarini M, et al. Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants. *PLoS One*. 2013; 8(5): e62939. doi: 10.1371/journal.pone.0062939

20. Younis LK, Talaat FM, Deif AH, Borei MF, Reheim SM, El Salmawy DH. Immunohistochemical detection of HCV in nerves and muscles of patients with HCV associated peripheral neuropathy and myositis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007; 1(2): 195-202.

21. Майбогин А.М., Недзведь М.К., Карапетян Г.М. *Метод морфологической диагностики микроглиоза в белом веществе головного мозга (инструкция по применению)*. Гомель, Белоруссия: Гомельский государственный медицинский университет; 2014.

22. Майбогин А.М., Недзведь М.К. Микроглиоз в белом веществе головного мозга при хронической HCV-инфекции: морфологическое исследование. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(3): 49-56. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-49-56

REFERENCES

1. Tsinerling VA, Chuhlovina ML. *Infectious lesions of nervous system: etiology, pathogenesis and diagnostics: guidelines for specialists*. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2011. (In Russ.)

2. Lingala S, Ghany MG. Natural history of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015; 44(4): 717-734. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003

3. Mathew S, Faheem M, Ibrahim SM, Iqbal W, Rauff B, Fatima K, et al. Hepatitis C virus and neurological damage. *World J Hepatol*. 2016; 8(12): 545-556. doi: 10.4254/wjh.v8.i12.545

4. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – a review. *J Adv Res*. 2017; 8(2): 139-148. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.005

5. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003; 9(6): 847-857. doi: 10.1017/S1355617703960048

6. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut*. 2006; 55(11): 1624-1630. doi: 10.1136/gut.2005.080267

7. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002; 35(2): 433-439. doi: 10.1053/jhep.2002.30688

8. Bolay H, Söylemezoğlu F, Nurlu G, Tuncer S, Varli K. PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg*. 1996; 98(4): 305-308. doi: 10.1016/0303-8467(96)00040-6

9. Seifert F, Struffert T, Hildebrandt M, Blümcke I, Brück W, Staykov D, et al. In vivo detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the brain in a case of encephalitis: evidence for HCV neuroinvasion. *Eur J Neurol*. 2008; 15(3): 214-218. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02044.x

10. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasiespecies in the central nervous system and comparative

analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol*. 2004; 78(10): 5170-5183. doi: 10.1128/jvi.78.10.5170-5183.2004

11. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, Adair D, Vargas H, Ingui C, et al. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol*. 2002; 76(2): 600-608. doi: 10.1128/jvi.76.2.600-608.2002

12. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C Virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol*. 2009; 83(3): 1312-1319. doi: 10.1128/JVI.01890-08

13. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012; 142(3): 634-643. e6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.028

14. Bokemeyer M, Ding XQ, Goldbecker A, Raab P, Heeren M, Arvanitis D, et al. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut*. 2011; 60(3): 370-377. doi: 10.1136/gut.2010.217976

15. Pawlowski T, Radkowski M, Małyszczak K, Ingot M, Zalewska M, Jablonska J, et al. Depression and neuroticism in patients with chronic hepatitis C: correlation with peripheral blood mononuclear cells activation. *J Clin Virol*. 2014; 60(2): 105-111. doi: 10.1016/j.jcv.2014.03.004

16. Grover VP, Pavese N, Koh SB, Wylezinska M, Saxby BK, Gerhard A, et al. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation. *J Viral Hepat*. 2012; 19(12): e89-96. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01510.x

17. Forton DM, Hamilton G, Allsop JM, Grover VP, Wesnes K, O'Sullivan C, et al. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol*. 2008; 49(3): 316-322. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.022

18. Tchubinidze AI. On the methodology of histological (morphological) determination of the degree of damage to the central nervous system. *Archive pathologii*. 1972; 34(11): 77-78. (In Russ.)

19. Herder V, Hansmann F, Wohlsein P, Peters M, Varela M, Palmarini M, et al. Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants. *PLoS One*. 2013; 8(5): e62939. doi: 10.1371/journal.pone.0062939

20. Younis LK, Talaat FM, Deif AH, Borei MF, Reheim SM, El Salmawy DH. Immunohistochemical detection of HCV in nerves and muscles of patients with HCV associated peripheral neuropathy and myositis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007; 1(2): 195-202.

21. Maybodin AM, Nedzved MK, Karapetyan GM. *Method for the morphological diagnosis of microgliosis in the white matter of the brain (instructions for use)*. Gomel, Republic of Belarus: Gomel State Medical University; 2014. (In Russ.)

22. Maybodin AM, Nedzvedz MK. Microgliosis in white matter of the brain in chronic HCV-infection: morphological study. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11(3): 49-56. (In Russ.)

Сведения об авторе

Майбогин Артемий Михайлович – врач-патологоанатом отдела патологической анатомии и гистологии глаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: uvb777@rambler.ru

Information on the author

Artemy M. Maybodin – Pathologist at the Department of Eye Pathology and Histology, National Helmholtz medical center of eye diseases, e-mail: uvb777@rambler.ru

Статья получена: 27.01.2020. Статья принята: 02.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 27.01.2020. Accepted: 02.03.2020. Published: 26.04.2020.

Экспрессия поверхностных маркеров CD25+ и CD95+ на лимфоцитах периферической крови у пациентов с вибрационной болезнью

Курчевенко С.И.¹, Бодиенкова Г.М.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12А микрорайон, 3, Россия); ² ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет» (664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 83, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Бодиенкова Галина Михайловна, e-mail: immun11@yandex.ru

Резюме

Обоснование. Развитие и течение вибрационной болезни сопровождаются нарушениями в различных регуляторных системах организма, в том числе иммунной. Важная роль в развитии заболевания отводится нарушениям активационных процессов иммунокомпетентных клеток.

Цель исследования. Дать сравнительную оценку количества лимфоцитов с маркерами ранней (CD25+) и поздней (CD95+) стадий активации и сопоставить их с количеством T-, B-лимфоцитов и их субпопуляций у пациентов с вибрационной болезнью различного генеза.

Методы. В исследование включены 26 мужчин с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации и 28 мужчин – от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации.

Результаты. Установлены особенности экспрессии поверхностных маркеров CD25+ и CD95+ на лимфоцитах периферической крови у пациентов с вибрационной болезнью различного генеза. При вибрационной болезни, сформировавшейся от воздействия локальной вибрации, наблюдалось снижение числа CD25+-лимфоцитов. У лиц с вибрационной болезнью от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации установлено возрастание количества лимфоцитов, экспрессирующих как CD25+, так и CD95+. В результате корреляционного анализа показана прямая зависимость между количеством CD25+ и CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+-лимфоцитов у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации и от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации, а также обратная зависимость между CD95+ и CD3+-лимфоцитов при сочетанном воздействии вибрации. У пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации прямая корреляционная зависимость выявлена между количеством CD95+ и CD4+-лимфоцитов.

Заключение. Выявлены особенности нарушения процессов активации лимфоцитов, характеризующиеся у пациентов с вибрационной болезнью от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации увеличением количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней (CD25+) и поздней (CD95+) стадий активации, а у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации обнаружено снижение CD25+-лимфоцитов.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, воздействие локальной и сочетанной вибрации, популяции и субпопуляции лимфоцитов

Для цитирования: Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М. Экспрессия поверхностных маркеров CD25+ и CD95+ на лимфоцитах периферической крови у пациентов с вибрационной болезнью. Acta biomedica scientifica. 2020; 5(2): 24-27. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.4

Expression of CD25+ and CD95+ Surface Markers on Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Vibration Disease

Kurchevenko S.I.¹, Bodienkova G.M.^{1,2}

¹ East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (Microdistrict 12A, 3, Angarsk 665827, Russian Federation);

² Irkutsk National Research Technical University (Lermontov str. 83, Irkutsk 664074, Russian Federation)

Corresponding author: Galina M. Bodienkova, e-mail: immun11@yandex.ru

Abstract

Vibration disease occupies one of the leading places among occupational diseases. The development and course of vibration disease is accompanied by disorders in immune system.

Aim of the study is to provide a comparative assessment of cells with markers of the early (CD25+) and late (CD95+) stage of lymphocyte activation and to compare them with the phenotypic composition of lymphocytes in patients with vibration disease.

Materials and methods. The study includes men aged 36–60 years with vibration disease from exposure to local vibration (26 people) and from combined exposure to local and general vibration (28 people).

Results. The most pronounced changes in the system of lymphocyte apoptosis are observed in patients with vibration disease from the combined effects of local and general vibration, manifested by the increase in the number of CD25+ and CD95+-lymphocytes. Increase of quantity of CD25+ at patients with a vibration disease from impact of local vibration and from the combined impact of local and general vibration is caused by increase in their number on lymphocytes what the direct correlation dependence between quantity of CD25+-lymphocytes and the number of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+-lymphocytes testifies to.

Conclusions. In patients with vibration disease from the combined effects of local and general vibration, the increase in the number of CD95+ is due to an increase in their density on mature T-lymphocytes, as evidenced by the inverse

relationship between the level of CD95+ and the CD3+-lymphocytes. The obtained data should be taken into account in order to develop new effective methods of prevention, treatment and prediction of the course of vibration pathology.

Key words: vibration disease; exposure to local and combined vibration; lymphocyte populations and subpopulations

For citation: Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M. Expression of CD25+ and CD95+ Surface Markers on Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Vibration Disease. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 24-27. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.4

Проблема вибрационной болезни (ВБ) продолжает сохранять свою медико-социальную значимость в связи с высокой распространённостью заболевания среди трудоспособного населения и наносимыми в этой связи социально-экономическими потерями [1, 2]. Известно, что при воздействии вибрации у рабочих уже в ранние сроки развиваются функциональные изменения в нервной и иммунной системах [3, 4]. Согласно современным представлениям, важную роль в регуляции межклеточных взаимодействий играют растворимые дифференцировочные молекулы, продуцируемые клетками иммунной системы [5]. По мнению ряда авторов, при определении функциональной активности иммунокомпетентных клеток целесообразно оценивать экспрессию на мембране лимфоцитов поверхностных маркеров активации апоптоза CD25+ и CD95+ [6]. Путём последнего регулируется ответ лимфоцитов на антигенные стимулы, определяется характер, динамика и длительность иммунного ответа, формирование иммунологической толерантности [7]. «Активационный» апоптоз может развиваться в результате дисбаланса активационных сигналов и/или вследствие экспрессии и последующего связывания специализированных рецепторов индукции апоптоза [8]. Нарушения апоптотической регуляции выявляются при хроническом радиационном воздействии [9], в условиях воздействия монооксида углерода и ультрафиолетового света [10] и пр. Вместе с тем, исследования, посвящённые нарушениям регуляторных процессов апоптоза лимфоцитов при вибрационной болезни немногочисленны [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать сравнительную оценку количества лимфоцитов с маркерами ранней (CD25+) и поздней (CD95+) стадий активации и сопоставить их с количеством Т-, В-лимфоцитов, их субпопуляций у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия вибрации различного генеза.

МЕТОДЫ

Под наблюдением в клинике института находились 54 мужчины с ВБ. Диагноз установлен врачами-пропатолами согласно МКБ–10. В первую группу включены 26 пациентов с ВБ, развившейся при воздействии локальной вибрации (сборщики-клепальщики, слесари-сборщики, слесари механосборочных работ) в возрасте $49,61 \pm 1,44$ года и стажем работы в контакте с вибрацией $19,9 \pm 1,06$ года. Вторую группу составили 28 пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (машинисты бульдозеров, лесовозов, крановщики, водители погрузчиков, трактористы) в возрасте $51,45 \pm 0,87$ года и стажем работы – $25,5 \pm 2,13$ года. Группа сравнения состояла из 27 практически здоровых мужчин сопоставимых по возрасту (средний возраст – $50,23 \pm 2,04$ года), не имеющих клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности, сопутствующих заболеваний и не контактирующих в процессе трудовой деятельности с вибрацией.

Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая утром натощак из локтевой вены в пробирку с гепарином. С помощью коммерческих моноклональных антител, меченых ФИТЦ («Сорбент» Россия), определяли количество лимфоцитов CD25+ – маркеров ранней стадии активации, которые принимают участие в защите клетки от апоптоза, CD95+ – маркеров поздней активации, свидетельствующих о готовности лимфоцитов к запуску активационного апоптоза. А также оценивали общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-лимфоцитов хелперов (CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+), натуральных киллеров (CD16+), В-лимфоцитов (CD20+) в соответствии с методикой, прилагаемой к данной панели моноклональных антител.

Протокол исследований согласован с локальным этическим комитетом ФГБНУ ВСИМЭИ. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования».

Статистический анализ данных выполняли в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с применением непараметрических методов (U-критерий Манна – Уитни, коэффициент корреляции по Спирмену). Описание выборки проводили с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей (Q25–Q75). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследований у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации наблюдалось снижение относительного количества CD25+-лимфоцитов (10 (9–12) %) относительно группы сравнения (15 (10,020,0) %, $p = 0,002$). Следует отметить, что молекула CD25+ является рецептором к IL-2, нарушение продукции которого приводит к резкому снижению пролиферации Т-лимфоцитов, их досрочному апоптозу и, как следствие, к увеличению аутореактивных клеток, что способствует развитию аутоиммунных реакций. Полученные результаты согласуются с ранее выполненными исследованиями, позволяющими констатировать у пациентов с ВБ повышенные уровни ауто-АТ к белкам нервной ткани [12]. Что касается лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD95+-рецепторы апоптоза, то их количество, как относительное (10 (7,5–12,5) %), так и абсолютное ($0,37 (0,31–0,67) \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с ВБ от локальной вибрации не изменялось (в группе сравнения – $11,0 (9,0–17,0) \%$ и $0,34 (0,24–0,42) \times 10^9/\text{л}$ соответственно).

У пациентов с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации зарегистрировано статистически значимое возрастание абсолютного количества CD25+-лимфоцитов до $0,69 (0,43–1,25) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$) и CD95+-лимфоцитов до $0,67 (0,49–1,01) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,019$) в периферической крови относительно аналогичных параметров группы сравнения ($0,38 (0,29–0,52) \times 10^9/\text{л}$ и $0,34 (0,24–0,42) \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Установленное в

наших исследованиях статистическое значимое увеличение численности лимфоцитов, презентующих CD95+, является закономерным проявлением их активации, что обуславливает их высокую чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу и характерно для иммуно-воспалительного процесса [13].

Интересны в связи с этим полученные нами данные корреляционного анализа, демонстрирующие наличие положительных корреляционных связей между количеством CD25+-лимфоцитов и количеством основных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+) как у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации ($r = 0,75, p = 0,00001$; $r = 0,54, p = 0,005$; $r = 0,59, p = 0,0017$; $r = 0,71, p = 0,00005$; $r = 0,764, p = 0,0006$ соответственно), так и у пациентов с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации ($r = 0,70, p = 0,00003$; $r = 0,61, p = 0,0006$; $r = 0,75, p = 0,000003$; $r = 0,70, p = 0,00004$; $r = 0,72, p = 0,000013$ соответственно). Установленный факт может свидетельствовать о том, что CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+-лимфоциты являются основными клетками-продуцентами CD25 и влияют на изменения содержания последнего не за счёт изменения плотности экспрессии на мембране CD25+-рецептора, а преимущественно благодаря численности лимфоцитов. Полученные данные подтверждают результаты других авторов о том, что молекула CD25 экспрессируется на клетках лимфоидного ряда, причём уровень экспрессии увеличивается при развитии активационных процессов [14].

Выявленная у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации положительная зависимость между количеством CD95+ и CD4+-лимфоцитами ($r = 0,54, p = 0,035$) свидетельствует о том, что Т-лимфоциты-хелперы являются основными продуцентами молекул CD95. В то же время у пациентов с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации получена обратная сильная корреляционная зависимость между показателями CD95+ и общим количеством CD3+-лимфоцитов ($r = -0,89, p = 0,001$), которая позволяет предположить, что возрастание молекул CD95+ обусловлено увеличением их плотности на зрелых Т-лимфоцитах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты выполненных исследований позволили выявить особенности изменений в системе апоптоза лимфоцитов. Наиболее выражены активационные реакции у пациентов с вибрационной болезнью от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации, характеризующиеся повышенным уровнем экспрессии CD95+ и CD25+ на лимфоцитах периферической крови. У лиц с ВБ от воздействия локальной вибрации наблюдалось снижение лимфоцитов, экспрессирующих CD25+. Оценка числа лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ и CD25+, может явиться информативным показателем в комплексной оценке иммунного статуса и иметь прогностическое значение.

Финансирование

Работа выполнена за счёт финансовых средств, выделенных в рамках Государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаманова Е.В., Картапольцева Н.В., Русанова Д.В., Нурбаева Д.Ж. Сравнительная характеристика нарушений афферентных проводящих путей у больных с вибрационной болезнью от воздействия локальной и комбинированной вибрации. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; (1): 17-21.
2. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации. *Медицина труда и экология человека*. 2015; (3): 7-13.
3. Бодиев Г.М., Курчевенко С.И. Нейроаутоиммунные процессы при вибрационной болезни. *Нейрохимия*. 2018; 35(3): 269-274. doi: 10.1134/S1027813318030020
4. Катаманова Е.В., Бичев С.С., Нурбаева Д.Ж. Значение дисфункции структур головного мозга в патогенезе и формировании клинической картины вибрационной болезни. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 8(1): 32-36.
5. Лебедев М.Ю., Шолкина М.Н., Новиков Д.В., Шумилова С.В., Новиков В.В., Караулова А.В. Сывороточное содержание растворимых молекул CD25 и CD95 у ожоговых больных. *Вестник РАМН*. 2017; 72(4): 276-281. doi: 10.15690/vramn772
6. Маризина Ю.В., Неприна Г.С., Кудрявцев Д.В., Селиванова Н.В., Абакушина Е.В. Фенотип лимфоцитов у больных меланомой после иммунотерапии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014; 13(1): 109.
7. Акимов В.Н. Экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (1): 127.
8. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000; 407: 770-776. doi: 10.1038/35037710
9. Блинова Е.А., Акеев А.В. Апоптоз лимфоцитов периферической крови у жителей прибрежной территории реки Теча, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. *Радиационная биология, радиология*. 2016; 56(1): 26-34. doi: 10.7868/S0869806116010045
10. Артюхов В.Г., Тюнина О.И., Дорохов Е.В. Уровень экспрессии молекул рецепторного комплекса CD95 и CD8 лимфоцитов крови человека в условиях воздействия монооксида углерода и ультрафиолетового света. *Экология человека*. 2016; (7): 37-43.
11. Капустник В.А., Архипкина О.Л. Иммунные изменения у больных с вибрационной болезнью. *Международный медицинский журнал*. 2010; 16 (3): 53-55.
12. Бодиев Г.М., Курчевенко С.И. Влияние промышленной вибрации на уровень антител к регуляторным белкам нервной ткани. *Физиология человека*. 2016; 42(5): 97-101. doi: 10.7868/S0131164616050039
13. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.: РГМУ; 2001.
14. Letourneau S, Krieg C, Pantaleo G, Boyman O. IL-2 and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(4): 758-762. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.011

REFERENCES

1. Katamanova EV, Kartapol'tseva NV, Rusanova DV, Nurbaeva DZh. Comparative characteristics of disorders of the afferent pathways in patients with vibrational disease from the effects of local and combined vibration. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; (1): 17-21. (In Russ.)
2. Popova AYU. Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; (3): 7-13. (In Russ.)
3. Bodienkova GM, Kurchevenko SI. Neuroautoimmune processes in vibration disease. *Neyrokhimiya*. 2018; 35(3): 269-274. doi: 10.1134/S1027813318030020 (In Russ.)
4. Katamanova EV, Bichev SS, Nurbaeva DZh. Value of brain structure dysfunction in pathogenesis and formation of clinical

picture of vibration induced disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; (1): 32-36. (In Russ.)

5. Lebedev MYu, Sholkina MN, Novikov DV, Shumilova SV, Novikov VV, Karaulova AV. Soluble CD25 and CD95 molecules level at burns. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017; 72(4): 276-281. doi: 10.15690/vramn772 (In Russ.)

6. Marizina YuV, Neprin GS, Kudryavtsev DV, Selivanova NV, Abakushina EV. Phenotype of lymphocytes in patients with melanoma after immunotherapy. *Russian Journal of Biotherapy*. 2014; 13(1): 109. (In Russ.)

7. Akimova VN. CD95 expression on peripheral blood lymphocytes in acute and chronic abdominal diseases. *Modern problems of science and education*. 2014; (1): 127. (In Russ.)

8. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000; 407: 770-776. doi: 10.1038/35037710

9. Blinova EA, Akleev AV. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in the members of the Techa River cohort chronically exposed to radiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2016; 56(1): 26-34. doi: 10.7868/S0869806116010045 (In Russ.)

10. Artyukhov VG, Tyunina OI, Dorokhov EV. The expression level of the molecules of the receptor complex CD95 and CD8 human blood lymphocytes under carbon monoxide and ultraviolet light influence. *Human Ecology*. 2016; (7): 37-43. (In Russ.)

11. Kapustnik VA, Arkhipkina OL. Immune changes in patients with vibration disease. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 16(3): 53-55. (In Russ.)

12. Bodienkova GM, Kurchevko SI. Influence of industrial vibration on the level of antibodies against regulatory proteins of the nervous tissue. *Human Physiology*. 2016; 42(5): 97-101. doi: 10.7868/S0131164616050039 (In Russ.)

13. Kovalchuk LV, Gankovskaya LV, Khoreva MV. *The system of cytokines, complement and modern methods of immune analysis*. Moscow: RSMU; 2001. (In Russ.)

14. Letourneau S, Krieg C, Pantaleo G, Boyman O. IL-2 and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(4): 758-762. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.011

Сведения об авторах

Курчевенко Светлана Ивановна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: immun11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9155-1008>

Бодиенкова Галина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; профессор кафедры промышленной экологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет», e-mail: immun11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>

Information about the authors

Svetlana I. Kurchevko – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: immun11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9155-1008>

Galina M. Bodienkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; Professor at the Department of Industrial Ecology and Life Safety, Irkutsk National Research Technical University, e-mail: immun11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>

Статья получена: 03.02.2020. Статья принята: 13.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 03.02.2020. Accepted: 13.03.2020. Published: 26.04.2020.

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.5

Взаимосвязь показателей церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности мозга у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника

Кинаш И.Н.¹, Верхозина Т.К.^{1,2}, Ипполитова Е.Г.¹

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия);

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Кинаш Ирина Николаевна, e-mail: iscst@mail.ru

Резюме

Введение. Остеохондроз шейного отдела позвоночника является весьма распространённым заболеванием, вызывающим значительное снижение качества жизни пациентов. В случае выраженных изменений в шейном отделе позвоночника при остеохондрозе наблюдается нарушение кровообращения в коре головного мозга, что обуславливает выраженную клиническую симптоматику.

Целью настоящего исследования явилось выявление корреляции между данными биоэлектрической активности и церебральной гемодинамики у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 25 пациентов нейрохирургического отделения, получавшие консервативное лечение по поводу обострения остеохондроза шейного отдела позвоночника, и 25 добровольцев, не имеющих в анамнезе заболеваний позвоночника и суставов. Проводилась регистрация биоэлектрической активности мозга и показателей кровотока в бассейне общей сонной и позвоночной артерий.

Результаты исследований. В основной группе и группе клинического сравнения изучались реографический индекс и показатель периферического сопротивления сосудов, характеризующие как объёмное пульсовое кровенаполнение сосудистого русла, так и тонус артерий мелкого и среднего калибра. Параллельно анализировались показатели ритмов ЭЭГ: α -, β -, δ - и θ -волны. Анализ межсистемного взаимодействия показателей кровотока и биопотенциалов корковой ритмики головного мозга в основной группе показал рассогласование внутрисистемных связей, что соответствует периоду общего напряжения организма. Анализ корреляционных связей между показателями электроэнцефалографии и реоэнцефалографии в группе контроля выявил устойчивую систему корреляционных связей между показателями, свидетельствующую о межсистемной и внутрисистемной согласованности и отражающую высокий уровень резервных возможностей организма и состояние устойчивой адаптации к неблагоприятным факторам. **Заключение.** Применение одновременной регистрации показателей церебральной гемодинамики и биопотенциалов мозга у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника позволит клиницистам правильно оценить функциональное состояние центральной нервной системы и своевременно назначить адекватное лечение.

Ключевые слова: биоэлектрическая активность мозга, церебральная гемодинамика, остеохондроз

Для цитирования: Кинаш И.Н., Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г. Взаимосвязь показателей церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности мозга у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 28-35. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.5.

Relationship of Cerebral Hemodynamics and Cerebral Bioelectrical Activity in Patients with Cervical Osteochondrosis

Kinash I.N.¹, Verkhovina T.K.^{1,2}, Ippolitova E.G.¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation);

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Yubileiny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Irina N. Kinash, e-mail: iscst@mail.ru

Abstract

Introduction. Osteochondrosis of the cervical spine is a very common disease that causes a significant decrease in the quality of life of patients. In the case of pronounced changes in the cervical spine with osteochondrosis, there is a violation of blood circulation in the cerebral cortex, which leads to pronounced clinical symptoms.

The aim of this study was to identify a correlation between bioelectrical activity and cerebral hemodynamics in patients with osteochondrosis of the cervical spine.

Materials and methods. The examination involved 25 patients of the neurosurgical department who received conservative treatment for exacerbation of osteochondrosis of the cervical spine, and 25 volunteers without a history of diseases of the spine and joints. The cerebral bioelectrical activity and blood flow indicators were recorded in the pool of the common carotid and vertebral arteries.

Results. In the main group and the clinical comparison group, the rheographic index and the peripheral vascular resistance index were studied, which characterize both the volume pulse blood filling of the vascular bed and the tone of small and medium caliber arteries. At the same time, the EEG rhythm indices were analyzed: α -, β -, δ -, and θ -waves. An analysis of the intersystem interaction of blood flow indices and the biopotentials of the cortical rhythm of the brain in the main group showed a mismatch in the intra-system connections, which corresponds to the period of the general stress of the body. An analysis of the correlation between the indicators of electroencephalography and rheoencephalography in the control group revealed a stable system of correlation between the indicators, showing intersystem and intrasystem consistency and reflecting a high level of reserve capacity of the body and the state of steady adaptation to adverse factors.

Conclusion. The use of simultaneous recording of cerebral hemodynamics and brain biopotentials in patients with osteochondrosis of the cervical spine will allow clinicians to correctly assess the functional state of the central nervous system and to prescribe adequate treatment in a timely manner.

Key words: cerebral bioelectrical activity, cerebral hemodynamics, osteochondrosis

For citation: Kinash I.N., Verkhovzina T.K., Ippolitova E.G. Relationship of cerebral hemodynamics and cerebral bioelectrical activity in patients with cervical osteochondrosis. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 28-35. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.5.

ВВЕДЕНИЕ

Неврологические осложнения остеохондроза занимают 2–3-е место среди причин инвалидности вследствие заболевания нервной системы. По данным ВОЗ, остеохондроз поражает позвоночник чаще всего в шейном (25 %) и поясничном (50 %) отделах. Выраженные клинические проявления наблюдаются в период активной трудовой деятельности в возрасте 50–55 лет, поэтому экономические потери в связи с нетрудоспособностью очень велики. Изменения в шейном отделе позвоночника при остеохондрозе у больных приводят к нарушению кровообращения в коре головного мозга, что обуславливает соответствующую клиническую симптоматику, снижающую качество жизни пациента и его трудоспособность [1].

Остеохондроз позвоночника диагностируется с помощью рентгенографии шейного отдела позвоночника, МРТ и КТ. В то же время нарушение кровообращения во время этой патологии определить непросто, особенно на начальной стадии.

Компьютерная реоэнцефалография (РЭГ) является безопасным и безболезненным методом исследования. Метод основан на регистрации изменяющейся величины электрического сопротивления тканей при пропускании через них слабого электрического тока высокой частоты и даёт информацию об интенсивности мозгового кровенаполнения, состоянии тонуса и эластичности сосудов, об интенсивности венозного оттока из полости черепа и, соответственно, о поражении сосудов головного мозга [2]. РЭГ-исследование оценивает как приток крови к головному мозгу, так и её отток, а применение при исследованиях специальных функциональных проб – повороты головы, гипервентиляция – позволяет разграничить функциональные и органические изменения [2, 3]. Для уточнения предполагаемого диагноза может быть использована электроэнцефалография (ЭЭГ) – запись электрической активности мозга. Электроэнцефалография является высокоинформативным исследованием, которое воспроизводит не только функциональное состояние коры, подкорковых структур мозга, но и сложные корково-подкорковые взаимодействия [4]. Кроме того, данный метод исследования позволяет дать заключение об особенностях мозговой ритмики и распределении биопотенциалов

в различных зонах коры головного мозга, а также выявить скрытые патологические изменения в результате ещё не давших о себе знать заболеваний на фоне полного клинического здоровья обследуемого [4, 5].

Наличие взаимосвязи нарушений биоэлектрической активности головного мозга и мозгового кровообращения возможно выявить с помощью параллельного проведения реографических и электроэнцефалографических исследований. Учитывая, что ЭЭГ отражает биоэлектрическую активность головного мозга в целом, а РЭГ проводит оценку притока и оттока крови к органу и характера его кровоснабжения, в комплексе эти исследования дополняют друг друга и демонстрируют картину заболевания с разных сторон. Синхронная регистрация показателей ЭЭГ и РЭГ в едином временном масштабе наглядно иллюстрирует взаимосвязь между различными системами организма [5, 6, 7].

В доступной литературе мы не встретили анализ обоих методов исследования при остеохондрозе шейного отдела позвоночника. Результаты этих двух процедур позволяют точнее изучить функциональное состояние сосудов мозга и, соответственно, дадут возможность назначить адекватное лечение, способствующее излечению пациентов от снижающих качество жизни симптомов [8].

Целью настоящего исследования явилось выявление корреляции между данными биоэлектрической активности и церебральной гемодинамики у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились группа пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, находящихся на лечении в отделении нейрохирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (основная группа – 25 человек (16 женщин и 9 мужчин)), и группа практически здоровых людей (контрольная группа – 25 человек (15 женщин и 10 мужчин)).

Средний возраст пациентов основной группы составил 47 лет. Все пациенты проходили консервативное лечение по поводу обострения остеохондроза шейного отдела позвоночника. Пациенты отмечали наличие болевого синдрома (цервикалгии, брахиалгии, краниалгии)

разной степени выраженности, который сопровождался мышечно-тоническим рефлекторным синдромом. Цереброваскулярные нарушения были выражены у 14 пациентов основной группы и проявлялись мигреноподобными пульсирующими болями в области затылка или виска высокой интенсивности (6–7 баллов по ВАШ), транзиторными нарушениями кровообращения, вестибулярными расстройствами.

Средний возраст исследуемых группы клинического сравнения составил 39 лет. Обследованные добровольцы контрольной группы в анамнезе не имели заболеваний позвоночника и суставов и не предъявляли жалоб на постоянные головные боли.

Регистрация показателей ЭЭГ и РЭГ осуществлялась с помощью энцефалографа ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» (г. Таганрог) со стандартной установкой скальповых ЭЭГ-электродов по системе «10-20», рекомендованной Международной федерацией клинической нейрофизиологии (IFCN). Исследуемые располагались в специальном кресле, обеспечивающем максимальное расслабление. Проводились наложение электродов и инструктаж о характере процедуры, обучение технике дыхания при гипервентиляции. При регистрации биоэлектрической активности мозга исследовались наличие и характер α -, β -, δ - и θ -волн. Для РЭГ-исследования использовалась стандартная установка 6 электродов (НШЭ-03), регистрировались показатели кровотока в бассейне общей сонной артерии (фронтально-мастоидальное отведение (ФМ)) и позвоночной артерии (окципито-мастоидальное отведение (ОМ)). Анализировались такие показатели, как реографический индекс (РИ), позволяющий определить объёмное пульсовое кровенаполнение сосудистого русла (в норме $0,15 \pm 0,01$ Ом) и показатель периферического сопротивления сосудов (ППСС), характеризующий тонус артерий мелкого и среднего калибра (артерий сопротивления).

Для статистического анализа использовали программное обеспечение IBM SPSS 21. В связи с малой выборкой наблюдений для анализа корреляционных связей использовали метод Спирмена. Для характеристики силы связи в качестве критериев приняли следующие интервалы значений коэффициента корреляции (r): сильная – $r > 0,70$; средняя – $0,50 < r < 0,69$; умеренная – $0,30 < r < 0,49$; слабая – $0,20 < r < 0,29$; очень слабая – $r < 0,19$. Значимая корреляция отмечалась при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,05$. Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 и было одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В основной и контрольной группах при исследовании РЭГ изучались показатели РИ и ППСС, характеризующие как объёмное пульсовое кровенаполнение сосудистого русла, так и тонус артерий мелкого и среднего калибра (артерий сопротивления). Параллельно анализировались показатели ритмов ЭЭГ.

В ранее проведённых нами РЭГ-исследованиях [9] у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позво-

ночника с выраженными клиническими проявлениями были зарегистрированы расстройства кровообращения в бассейнах общей сонной и позвоночной артерий. Наиболее выраженные изменения были отмечены в вертебро-базиллярном бассейне: повышение сосудистого тонуса с обеих сторон, повышение периферического сосудистого сопротивления и признаки затруднения венозного оттока, – что нашло отражение в статистически значимом изменении показателей РИ и ППСС. В этой же группе анализ ЭЭГ-волн показал статистически значимое изменение корковой ритмики.

Для изучения взаимосвязи показателей РЭГ и ЭЭГ проведён корреляционный анализ системных взаимоотношений между ними. Во фронтально-мастоидальном отведении слева в контрольной группе показатели РЭГ находились в коридоре нормы, на ЭЭГ регистрируется нормальное распределение корковой ритмики с преобладанием α -ритма. В основной группе наряду с увеличением сопротивления сосудов на РЭГ имеет место снижение мощности α -ритма (слабая корреляция ($r = 0,27$) между ППСС на РЭГ и α -ритмом на ЭЭГ) и нарастание мощности β -, θ - и δ -ритма. Следует отметить, что θ - и δ -ритмы у здорового взрослого человека практически отсутствуют [4]. Отмечена высокая положительная корреляционная связь между ППСС и РИ ($r = 0,72$), поэтому аналогично ППСС определены: умеренная корреляция между РИ и α -ритмом ($r = 0,30$), слабая корреляция между РИ и β -ритмом ($r = 0,20$), умеренная корреляция между РИ и δ -ритмом ($r = 0,41$), слабая отрицательная корреляция между РИ и θ -ритмом ($r = -0,22$) при $p < 0,05$ (рис. 1).

Проведение корреляционного анализа во фронтально-мастоидальном отведении справа (рис. 2) выявило слабую отрицательную связь между ППСС и α -ритмом ($r = -0,22$) и ППСС и β -ритмом ($r = -0,15$); слабую положительную связь между ППСС и δ -ритмом ($r = 0,23$); разорванную связь между ППСС и θ -ритмом ($r = 0,04$). Отмечена сильная положительная связь между ППСС и РИ ($r = 0,84$). Между РИ и α -ритмом выявлена разорванная отрицательная связь ($r = -0,08$), межсистемное рассогласование; между РИ и β -ритмом – умеренная отрицательная связь ($r = -0,4$); между РИ и δ -ритмом – прерванная связь ($r = -0,07$); между РИ и θ -ритмом – средняя положительная связь ($r = 0,59$). Подобная взаимосвязь функций характеризует неустойчивую систему корреляционных связей между изучаемыми показателями, свидетельствуя о межсистемной и внутрисистемной рассогласованности в бассейне общей сонной артерии [8, 9] в лобном (F_2 и F_1), лобно-центрально (F_2-C_1 , F_1-C_1) и лобно-височно (F_2-T_2 , F_1-T_1) отведениях и биоэлектрической активности в лобно-височно-центральных областях головного мозга [10]. Незначительное ослабление системного взаимодействия у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника отмечается при исследовании левой лобно-височной области, в аналогичной зоне справа регистрируются более выраженные изменения со значительным ослаблением системного взаимодействия.

Состояние внутричерепного кровотока в системе общей сонной артерии коррелирует с наличием специфических ответов коры мезодиеэнцефальных структур мозга, где была отмечена вариабельность амплитуды и частоты биопотенциалов корковой ритмики, получившая более широкое распространение в лобно-височно-центральной области справа.

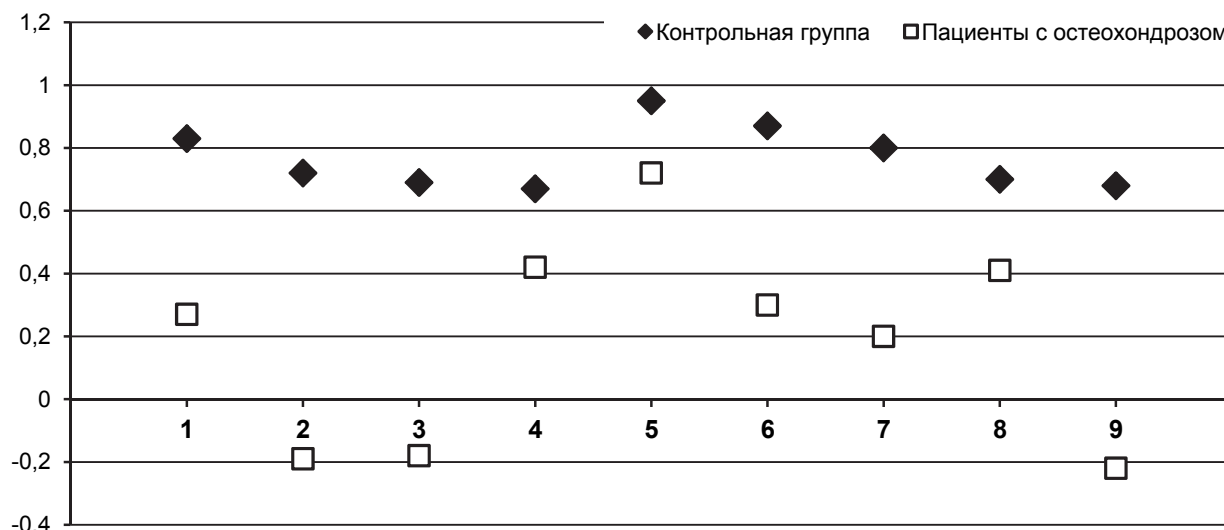


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи показателей РЭГ и ЭЭГ у лиц контрольной группы и пациентов с остеохондрозом, фронтально-мастоидальное отведение слева: 1 – ППСС с α -ритмом; 2 – ППСС с β -ритмом; 3 – ППСС с δ -ритмом; 4 – ППСС с θ -ритмом; 5 – ППСС с РИ; 6 – РИ с α -ритмом; 7 – РИ с β -ритмом; 8 – РИ с δ -ритмом; 9 – РИ с θ -ритмом

Fig. 1. Correlation relationships of REG and EEG indices of the control group and patients with osteochondrosis, fronto-mastoidal abduction on the left: 1 – peripheral vascular resistance index (PVRI) with α -rhythm; 2 – PVRI with β -rhythm; 3 – PVRI with δ -rhythm; 4 – PVRI with θ -rhythm; 5 – PVRI with rheographic index (RI); 6 – RI with α -rhythm; 7 – RI with β -rhythm; 8 – RI with δ -rhythm; 9 – RI with θ -rhythm

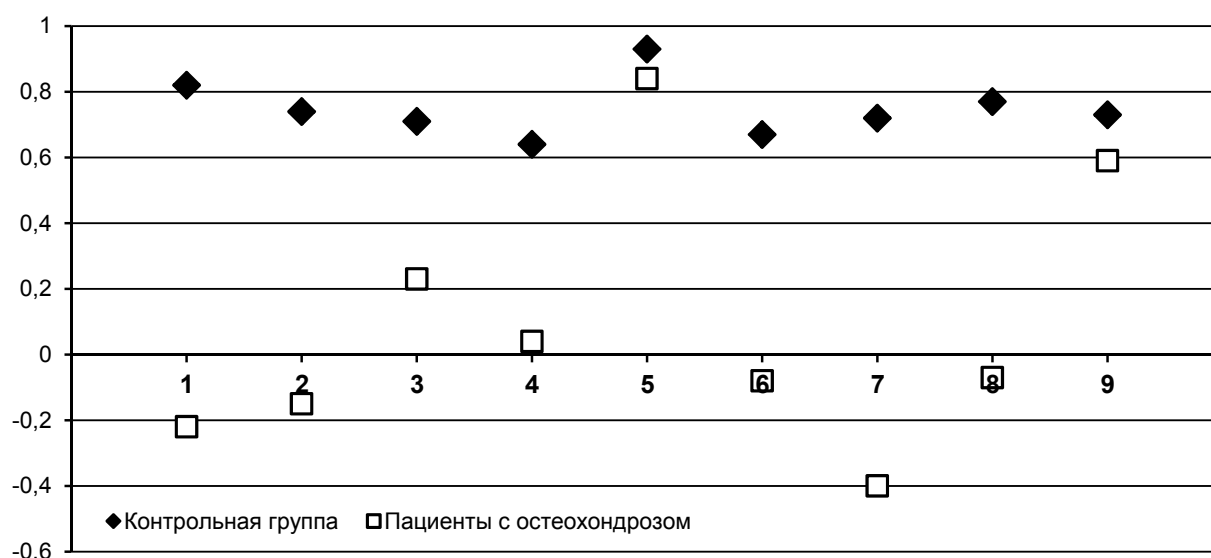


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи показателей РЭГ и ЭЭГ у лиц контрольной группы и пациентов с остеохондрозом, фронтально-мастоидальное отведение справа: 1 – ППСС с α -ритмом; 2 – ППСС с β -ритмом; 3 – ППСС с δ -ритмом; 4 – ППСС с θ -ритмом; 5 – ППСС с РИ; 6 – РИ с α -ритмом; 7 – РИ с β -ритмом; 8 – РИ с δ -ритмом; 9 – РИ с θ -ритмом

Fig. 2. Correlation relationships of REG and EEG indices in people of the control group and patients with osteochondrosis, front-mastoid lead on the right: 1 – PVRI with α -rhythm; 2 – PVRI with β -rhythm; 3 – PVRI with δ -rhythm; 4 – PVRI with θ -rhythm; 5 – PVRI with RI; 6 – RI with α -rhythm; 7 – RI with β -rhythm; 8 – RI with δ -rhythm; 9 – RI with θ -rhythm

Анализ взаимодействия показателей кровотока и биопотенциалов корковой ритмики головного мозга в окципито-мастоидальном отведении слева (рис. 3) показал умеренную корреляционную связь между ППСС и α -ритмом ($r = 0,38$), среднюю отрицательную связь между ППСС и β -ритмом ($r = -0,59$), разорванную связь между ППСС и δ -ритмом ($r = 0,04$), умеренную отрицательную связь между ППСС и θ -ритмом ($r = 0,4$). Отмечается сильная положительная связь между ППСС и РИ ($r = 0,75$); между РИ и α -ритмом корреляционная связь отсутствует ($r = 0,07$); очень слабые отрицательные связи выявлены

между РИ и β -ритмом ($r = -0,11$) и РИ и δ -ритмом ($r = -0,16$); между РИ и θ -ритмом корреляционная связь отсутствует ($r = 0,02$).

Межсистемные корреляционные взаимосвязи между показателями ЭЭГ и РЭГ в окципито-мастоидальном отведении справа (рис. 4) выявили умеренные корреляционные связи между ППСС и α -ритмом ($r = 0,32$), ППСС и β -ритмом ($r = 0,43$), ППСС и θ -ритмом ($r = 0,41$) и слабую связь между ППСС и δ -ритмом ($r = 0,28$). Отмечаются сильная корреляционная связь между ППСС и РИ ($r = 0,7$), слабая отрицательная корреляционная связь

между РИ и α -ритмом ($r = -0,25$), умеренные связи между РИ и β -ритмом ($r = 0,43$), РИ и θ -ритмом ($r = 0,41$), слабая положительная связь между РИ и δ -ритмом ($r = 0,28$).

Корреляционный анализ межсистемных взаимоотношений показал, что в бассейне среднемозговой артерии теменно-височное (P – T), Роландо-височное (P – T), теменно-центрального (P – C), височно-височное ($T_1 - T_2$) и окципито-париетальное (O – P) отведения, отражающие состояние гемодинамики в системе позвоночной артерии, говорят о значительном ослаблении межсистемного взаимодействия, низком уровне резервных возможностей правого полушария.

Анализ корреляционных связей между изучаемыми показателями ЭЭГ и РЭГ в контрольной группе выявил высокие положительные корреляционные связи (во фронто-мастоидальном отведении слева) между ППСС и α -ритмом ($r = 0,83$), ППСС и β -ритмом ($r = 0,72$); средние положительные корреляционные связи между ППСС и θ -ритмом ($r = 0,67$) и ППСС и δ -ритмом ($r = 0,69$). Отмечается сильная корреляционная связь между ППСС и РИ ($r = 0,95$). Для данной группы характерна (табл. 1) устойчивая система корреляционных связей между показателями гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга, свидетельствующая

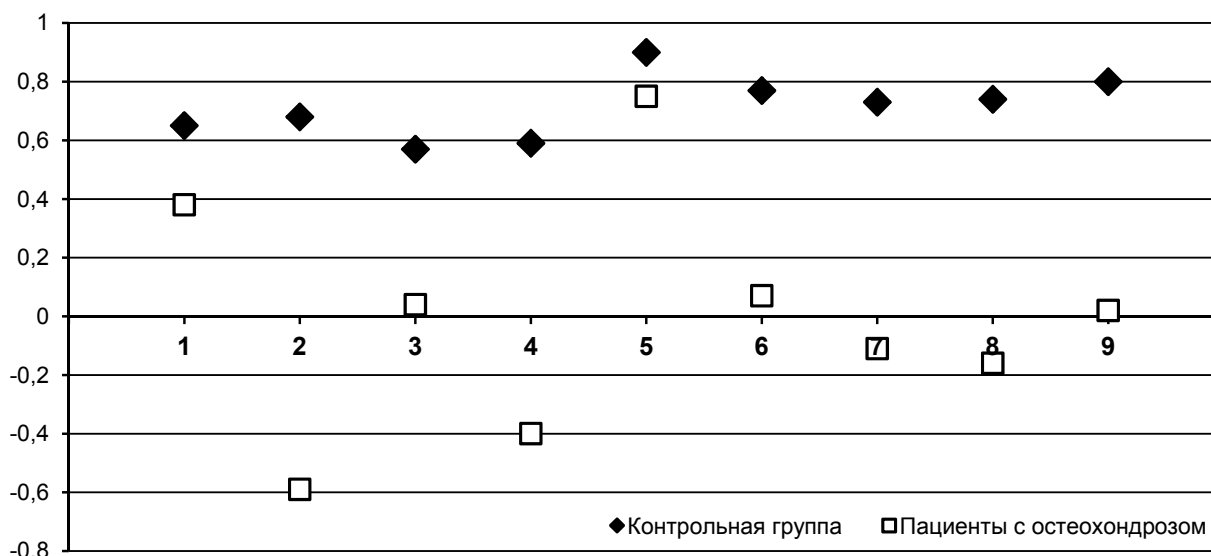


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи показателей РЭГ и ЭЭГ у лиц контрольной группы и пациентов с остеохондрозом, окципито-мастоидальное отведение слева: 1 – ППСС с α -ритмом; 2 – ППСС с β -ритмом; 3 – ППСС с δ -ритмом; 4 – ППСС с θ -ритмом; 5 – ППСС с РИ; 6 – РИ с α -ритмом; 7 – РИ с β -ритмом; 8 – РИ с δ -ритмом; 9 – РИ с θ -ритмом

Fig. 3. Correlation relationships of REG and EEG indices in people of the control group and patients with osteochondrosis, occipito-mastoidal abduction on the left: 1 – PVRI with α -rhythm; 2 – PVRI with β -rhythm; 3 – PVRI with δ -rhythm; 4 – PVRI with θ -rhythm; 5 – PVRI with RI; 6 – RI with α -rhythm; 7 – RI with β -rhythm; 8 – RI with δ -rhythm; 9 – RI with θ -rhythm

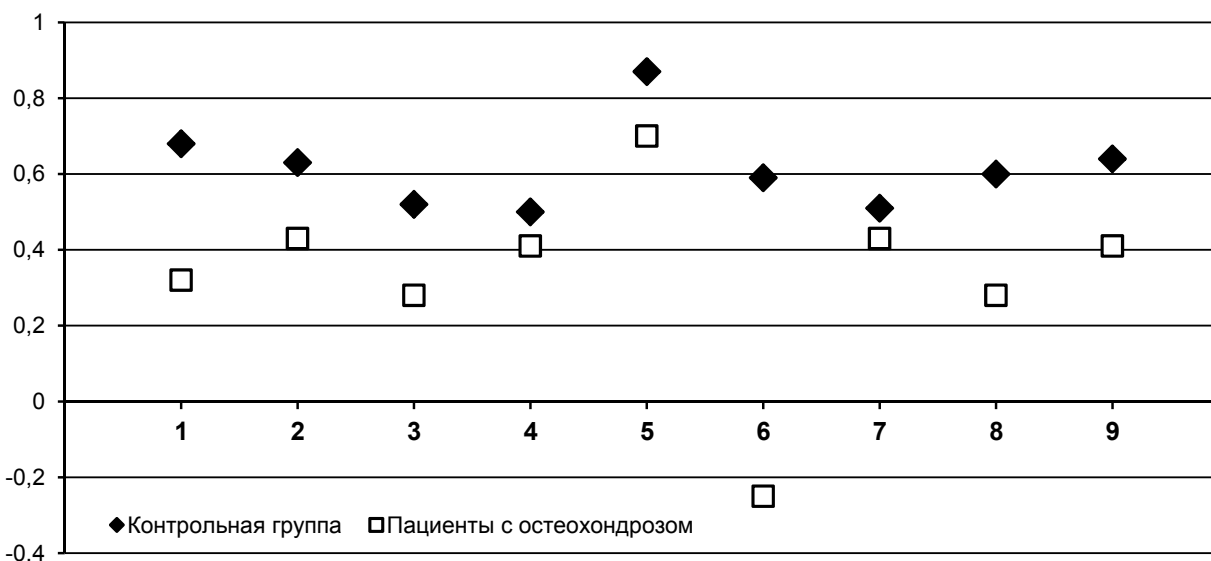


Рис. 4. Корреляционные взаимосвязи показателей РЭГ и ЭЭГ лиц контрольной группы и пациентов с остеохондрозом, окципито-мастоидальное отведение справа: 1 – ППСС с α -ритмом; 2 – ППСС с β -ритмом; 3 – ППСС с δ -ритмом; 4 – ППСС с θ -ритмом; 5 – ППСС с РИ; 6 – РИ с α -ритмом; 7 – РИ с β -ритмом; 8 – РИ с δ -ритмом; 9 – РИ с θ -ритмом

Fig. 4. Correlation relationships of REG and EEG indices of control group patients and patients with osteochondrosis, occipitoid-mastoidal abduction on the right: 1 – PVRI with α -rhythm; 2 – PVRI with β -rhythm; 3 – PVRI with δ -rhythm; 4 – PVRI with θ -rhythm; 5 – PVRI with RI; 6 – RI with α -rhythm; 7 – RI with β -rhythm; 8 – RI with δ -rhythm; 9 – RI with θ -rhythm

о межсистемной и внутрисистемной согласованности. Подобная взаимосвязь функций отражает высокий уровень резервных возможностей организма и состояние устойчивой адаптации к неблагоприятным факторам [6, 11, 12]. В окципито-мастоидальном отведении левого полушария определены умеренная корреляционная связь ППСС с α -ритмом ($r = 0,38$), умеренная отрицательная связь с β -ритмом ($r = -0,59$), очень слабая положительная связь с δ -ритмом ($r = 0,04$) и умеренная отрицательная связь с θ -ритмом ($r = -0,4$). Отмечается сильная корреляционная связь между ППСС и РИ ($r = 0,75$), очень слабая положительная корреляционная связь между РИ и α -ритмом ($r = 0,07$), очень слабая отрицательная связь между РИ и β -ритмом ($r = -0,11$) и δ -ритмом ($r = -0,16$), очень слабая положительная связь между РИ и θ -ритмом ($r = 0,023$). Межсистемные корреляции в правом полушарии выявили достаточно устойчивые связи ППСС с α -, β -, δ - и θ -ритмами ($r = 0,28-0,43$), сильную корреляционную связь между ППСС и РИ ($r = 0,70$) и стабильные корреляционные связи РИ с α -, β -, δ - и θ -ритмами ($r = 0,25-0,43$).

Согласно данным таблицы 1, анализ показателей биоэлектрической активности головного мозга и его гемодинамики у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника во фронто-мастоидальном отведении левого полушария выявил слабую корреляционную взаимосвязь показателей периферического пульсового сопротивления сосудов с α -, β - и δ -ритмами ЭЭГ и умеренную корреляционную связь с θ -ритмом. Что касается значений реографического индекса кровотока, то здесь имела место наиболее прочная связь этого показате-

ля с α -, β - и δ -ритмами и низкая отрицательная связь с θ -ритмом, что можно объяснить более выраженной зависимостью биоритмики мозга от объёмного пульсового кровенаполнения. Во фронто-мастоидальном отведении правого полушария зарегистрированы очень слабые связи периферического пульсового сопротивления сосудов с α -, β -, δ -ритмами и разорванность связей с θ -ритмом. То же самое выявлено и для взаимодействия показателей РИ и биоритмов ЭЭГ, за исключением связи РИ и θ -ритма, которая имела высокий коэффициент корреляции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, изменения корреляционных связей массивов показателей ЭЭГ и РЭГ затрагивают все исследованные зоны, и в то же время в каждом конкретном случае можно обнаружить отделы мозга, где такие изменения максимальны. В группе больных с остеохондрозом отмечается рассогласование внутрисистемных связей. Теснота и направленность связей меняются, что позволяет говорить о проявлении нестабильности системных отношений, наибольшее количество слабых положительных и отрицательных связей соответствуют периоду общего напряжения организма. Так, получены данные о расстройстве кровообращения в бассейне средней мозговой артерии с рассогласованием взаимосвязей (ППСС – δ -ритм; ППСС – θ -ритм) именно в этой области за счёт венозной недостаточности. Повышение тонуса периферических сосудов височной и орбитальной области коррелирует с наличием медленных волн высокой амплитуды θ - и δ -диапазона. Снижение кровенаполнения

Таблица 1
Корреляционный анализ межсистемных взаимоотношений гемодинамики и биоэлектрической активности
головного мозга у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника и лиц контрольной группы

Table 1
Correlation analysis of intersystem relationships of hemodynamics and cerebral bioelectrical activity in patients with osteochondrosis
of the cervical spine and persons of the clinical comparison group

Показатели	r (контрольная группа)	r (основная группа)	r (контрольная группа)	r (основная группа)
	ФМ-отведение		ОМ-отведение	
ППСС – α sin	0,83	0,27	0,65	0,38
ППСС – β sin	0,72	-0,19	0,68	-0,59
ППСС – δ sin	0,69	-0,18	0,57	0,040
ППСС – θ sin	0,67	0,42	0,59	-0,40
ППСС – α dex	0,82	-0,22	0,68	0,32
ППСС – β dex	0,74	-0,15	0,63	0,43
ППСС – δ dex	0,71	0,23	0,52	0,28
ППСС – θ dex	0,64	0,04	0,50	0,41
ППСС – РИ sin	0,95	0,72	0,90	0,7
ППСС – РИ dex	0,93	0,84	0,87	0,7
РИ – α sin	0,87	0,30	0,77	0,07
РИ – β sin	0,8	0,20	0,73	-0,11
РИ – δ sin	0,7	0,41	0,74	-0,16
РИ – θ sin	0,68	-0,22	0,80	0,02
РИ – α dex	0,67	-0,08	0,59	-0,25
РИ – β dex	0,72	-0,40	0,51	0,43
РИ – δ dex	0,77	-0,07	0,60	0,28
РИ – θ dex	0,73	0,59	0,61	0,41

сосудов мозга на фоне повышения тонуса сосудов коррелирует со снижением α -ритма и появлением θ - и δ -волн в базальных отведениях. В группе клинического сравнения отмечена достаточно устойчивая система корреляционных связей между показателями, которая отражает высокий уровень резервных возможностей и состояние устойчивой адаптации к неблагоприятным факторам.

Кроме того, при проведении функциональной пробы (гипервентиляция) было отмечено выраженное ухудшение сигналов ЭЭГ и РЭГ, в частности снижение пульсового кровенаполнения мозговых сосудов (реографического индекса РЭГ) и появление пароксизмальных всплесков медленных волн на ЭЭГ, т. е. происходило негативное для организма изменение физиологических показателей разных систем организма на провоцирующее воздействие.

Увеличение мощности δ -волн в группе пациентов с остеохондрозом указывает на снижение коркового тонуса и усиление торможения пирамидных нейронов коры головного мозга. На преобладание тормозных процессов в коре также указывает факт увеличения мощности θ -ритма. Что касается α -ритма, то известно, что α -волны возникают и существуют в коре только при определённом соотношении процессов возбуждения и торможения при условии их баланса, и при изменении этих взаимодействий они исчезают. В-волны можно связать с генерализованными активирующими влияниями на кору со стороны восходящей ретикулярной формации.

В проведённых ранее исследованиях [9] было выявлено статистически значимое уменьшение реографического индекса в группе больных, а также скорости быстрого и медленного кровенаполнения, периферического сопротивления и показателей, характеризующих венозный отток. Из этого можно заключить, что у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника происходит уменьшение систолического притока крови в ткани мозга за счёт повышения тонуса артерий, а также увеличение периферического сопротивления благодаря повышению тонуса прекапиллярного и посткапиллярного русла и повышение тонуса вен, способствующее застою крови в мозге. Параллельно фиксируется снижение функционального состояния коры головного мозга с преобладанием тормозных процессов. Все изменения протекают на фоне сосудистой недостаточности, вызванной не только нарушением регуляции, но, возможно, и компрессионным синдромом сосудисто-невральных структур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование данных одновременной регистрации показателей церебральной гемодинамики и биопотенциалов мозга у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника позволяет не только выявить изменения кровообращения в бассейнах общей сонной и позвоночной артерий, которые наиболее выражены в вертебро-базиллярном бассейне, но и связать их с изменениями биоэлектрической активности, свидетельствующими о нарушениях корковой ритмики. Полученные данные позволяют получить клиницистам более полное представление о функциональном состоянии центральной нервной системы пациента, правильно оценить его и своевременно назначить адекватное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадыков А.С., Шахпоронова Н.В. *Сосудистые заболевания головного мозга*. М.; 2007.
2. Ситель А.Б., Кузьминов К.О., Бахтадзе М.А. Влияние дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника на нарушения гемодинамики в вертебрально-базиллярном бассейне. *Мануальная терапия*. 2010; 1(37): 10-21.
3. Кузнецова С.М., Егорова М.С. Нейрометаболическая коррекция кардиocereбральных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Международный неврологический журнал*. 2016; 6(84): 41-48.
4. Зенков Л.Р. *Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей*. М.: МЕДпрессинформ; 2004.
5. Сенник Д.А., Омелченко В.П., Хананашвили Я.А. Сопряженность параметров ЭЭГ и РЭГ в разные стадии сна в зависимости от типа автономной нервной системы. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017; 2; 47-49.
6. Avolio A, Kim MO, Adji A, Gangoda S, Avadhanam B, Tan I, et al. Cerebral haemodynamics: effects of systemic arterial pulsatile function and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(3): 20. doi: 10.1007/s11906-018-0822-x
7. Grabner RH, Fink A, Neubauer AC. Brain correlates of self-rated originality of ideas: Evidence from event-related power and phase-locking changes in the EEG. *Behavioral Neurosci*. 2007; 121(1): 224-230.
8. Mitchell J. Vertebral artery blood flow velocity changes associated with cervical spine rotation: a meta-analysis of the evidence with implications for professional practice *J Man Manip Ther*. 2009; 17(1): 46.
9. Кинаш И.Н., Верхожина Т.К., Ипполитова Е.Г., Скляренко О.В., Кошкарева З.В. Функциональное состояние биоэлектрической активности головного мозга при остеохондрозе шейного отдела позвоночника. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(6): 7-12.
10. Панасевич Е.А., Трифонов М.И. Прогнозирование успешной когнитивной деятельности на основе интегральных характеристик ЭЭГ. *Физиология человека*. 2018; 2(44): 103-111. doi: 10.7868/S0131164618020145
11. Boussida S, Traoré AS, Durif F. Mapping of the brain hemodynamic responses to sensorimotor stimulation in a rodent model: A BOLD fMRI study. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0176512. doi: 10.1371/journal.pone.0176512
12. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Величковский Б.Т. Физиологические нормы напряжения организма при физическом труде в высоких широтах [Электронный ресурс]. *Журнал медико-биологических исследований*. 2017; 1. URL: <https://rucont.ru/efd/578881>.

REFERENCES

1. Kadykov AS, Shakhporonova NV. *Cerebrovascular diseases*. Moscow; 2007. (In Russ.)
2. Sitel AB, Kuzminov KO, Bakhtadze MA. The influence of degenerative-dystrophic processes in the cervical spine on hemodynamic disturbances in the vertebral-basilar pool. *The Manual Therapy Journal*. 2010; 1(37): 10-21. (In Russ.)
3. Kuznetsova SM, Egorova MS. Neurometabolic correction of cardiocerebral disorders in discirculatory encephalopathy. *International Neurological Journal*. 2016; 6(84): 41-48. (In Russ.)
4. Zenkov LR. *Clinical electroencephalography (with elements of epileptology): a guide for physicians*. Moscow: MEDpressinform; 2004. (In Russ.)
5. Senik DA, Omelchenko VP, Khananashvili YaA. The correlation of the EEG and REG parameters at different stages of sleep, depending on the type of autonomic nervous system. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2017; 2; 47-49. (In Russ.)
6. Avolio A, Kim MO, Adji A, Gangoda S, Avadhanam B, Tan I, et al. Cerebral haemodynamics: effects of systemic arterial pulsatile function and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(3): 20. doi: 10.1007/s11906-018-0822-x

7. Grabner RH, Fink A., Neubauer AC. Brain correlates of self-rated originality of ideas: Evidence from event-related power and phase-locking changes in the EEG. *Behavioral Neurosci.* 2007; (121.1): 224-230.
8. Mitchell J. Vertebral artery blood flow velocity changes associated with cervical spine rotation: a meta-analysis of the evidence with implications for professional practice *J Man Manip Ther.* 2009; 17(1): 46.
9. Kinash IN, Verkhozina TK, Ippolitova EG, Sklyarenko OV, Koshkareva ZV. The functional state of the cerebral bioelectrical activity in osteochondrosis of the cervical spine. *Acta biomedica scientifica.* 2019; 4(6): 7-12. (In Russ.)
10. Panasevich EA, Trifonov MI. Prediction of successful cognitive activity based on the integrated characteristics of the EEG. *Human Physiology.* 2018; 2(44): 103-111. doi: 10.7868/S0131164618020145. (In Russ.)
11. Boussida S, Traoré AS, Durif F. Mapping of the brain hemodynamic responses to sensorimotor stimulation in a rodent model: A BOLD fMRI study. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0176512. doi: 10.1371/journal.pone.0176512
12. Solonin YuG, Boyko ER, Velichkovskiy BT. Physiological norms of the stress of the body during physical labor at high latitudes [Electronic source]. *Journal of Medical and Biological Research.* 2017; 1. URL: <https://rucont.ru/efd/578881>. (In Russ.)

Сведения об авторах

Кинаш Ирина Николаевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5737-6653>

Верхожина Татьяна Константиновна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональных методов диагностики и лечения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры рефлексотерапии и косметологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-3136-5005>

Ипполитова Елена Геннадьевна – научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», <http://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

Information about the authors

Irina N. Kinash – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5737-6653>

Tatiana K. Verkhovina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics and Treatment, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Reflexotherapy and Cosmetology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, <http://orcid.org/0000-0003-3136-5005>

Elena G. Ippolitova – Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <http://orcid.org/0000-0001-7292-2061>

Статья получена: 11.03.2019. Статья принята: 20.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 11.03.2019. Accepted: 20.03.2020. Published: 26.04.2020.

Пункционные хирургические технологии в лечении фасет-синдрома при спондилоартрозах в поясничном отделе (обзор литературы)

Потапов В.Э.¹, Кошкарева З.В.¹, Животенко А.П.¹, Горбунов А.В.¹, Сороковиков В.А.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия);

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Животенко Александр Петрович, e-mail: sivotenko1976@mail.ru

Резюме

Боль в позвоночнике является одним из наиболее распространённых патологических состояний и стоит на втором месте по значимости причин выхода пациентов на инвалидность и потери трудоспособности во всём мире. Болевой синдром оказывает большое влияние на функциональные возможности позвоночника и профессиональную деятельность человека, что несёт в себе серьёзную социальную и экономическую проблему. Основными причинами боли в области позвоночника являются патология межпозвонковых дисков и дугоотростчатых суставов, динамическая нестабильность позвоночно-двигательного сегмента, спондилёз, стеноз позвоночного канала и дурального мешка с компрессией сосудисто-нервных структур, спондилолистез, остеопоротические компрессионные переломы позвонков, инфекционные заболевания позвоночника и т. д. В связи с выше озвученным, особый интерес у клиницистов вызывает патология дугоотростчатых суставов (спондилоартроз), его диагностика, целенаправленное этиопатогенетическое лечение с использованием пункционных хирургических технологий в лечении фасет-синдрома. В настоящей работе представлены результаты и особенности пункционных хирургических технологий в лечении фасет-синдрома при дегенеративно-дистрофических поражениях дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника. В основу взят анализ 55 источников отечественных и зарубежных авторов. В статье приводятся данные по анатомо-топографическим особенностям дугоотростчатых суставов, их биомеханике, иннервации и их функции. Рассмотрены этиопатогенетические особенности болевого синдрома при дегенерации фасеточных суставов. Проанализированы эффективность применения методик использования радиочастотной и лазерной денервации дугоотростчатых суставов в лечении фасет-синдрома. В материалах статьи описаны методики применения хемодеривации, криодеструкции и внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты.

Ключевые слова: спондилоартроз, фасет-синдром, фасеточный сустав, малоинвазивная хирургия позвоночника

Для цитирования: Потапов В.Э., Кошкарева З.В., Животенко А.П., Горбунов А.В., Сороковиков В.А. Пункционные хирургические технологии в лечении фасет-синдрома при спондилоартрозах в поясничном отделе (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 36-42. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.6

Puncture Surgical Technologies in the Treatment of Facet Syndrome for Spondylarthrosis in the Lumbar Spine (Literature Review)

Potapov V.E.¹, Koshkareva Z.V.¹, Zhivotenko A.P.¹, Gorbunov A.V.¹, Sorokovikov V.A.^{1,2}

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation);

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Alexander P. Zhivotenko, e-mail: sivotenko1976@mail.ru

Abstract

Pain in the spine is one of the most common pathological conditions and holds the second place in terms of disability throughout the world. Pain syndrome has a great influence on the functional capabilities of the spine and the professional activity of a person, and that carries a serious social and economic problem. The main causes of pain in the spine are: pathology of the intervertebral discs and the zygapophysial joints; dynamic instability of the spinal motor segment; spondylosis; stenosis of the spinal canal and dural sac with compression of the neurovascular structures; spondylolisthesis; osteoporotic compression fractures of the vertebrae; infectious diseases of the spine, etc. In connection with the aforementioned, of particular interest to clinicians is the pathology of the zygapophysial joints (spondylarthrosis), its diagnosis, and targeted etiopathogenetic treatment using puncture surgical technology in the treatment of facet syndrome. This paper presents the results and features of puncture surgical technology in the treatment of facet syndrome in degenerative-dystrophic lesions of the zygapophysial joints of the lumbar spine. The analysis is based on 55 sources of literature of domestic and foreign authors. The article presents data on the anatomical and topographic features of the zygapophysial joints, their biomechanics, innervation and their function. The etiopathogenetic features of pain during degeneration of facet joints are considered. The effectiveness of the use of methods of using radio and laser denervation of the zygapophysial joints in the treatment of facet syndrome is analyzed. The materials of the article describe the methods of using chemodectomy, cryodestruction, and intra-articular administration of hyaluronic acid preparations.

Key words: spondylarthrosis, facet syndrome, facet joint, minimally invasive spine surgery

For citation: Potapov V.E., Koshkareva Z.V., Zhivotenko A.P., Gorbunov A.V., Sorokovikov V.A. Puncture surgical technologies in the treatment of facet syndrome for spondylarthrosis in the lumbar spine (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 36-42. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.6

АКТУАЛЬНОСТЬ

Клинические проявления при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника сопровождаются временной утратой трудоспособности у 70 до 86 % пациентов [1, 2]. Ряд авторов [3, 4, 5, 6, 7, 8] отмечают, что до 50 % всех хирургических вмешательств в нейрохирургических стационарах выполняются при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника, причём, в последнее время отмечается тенденция к их увеличению. Исследования, проведённые рядом отечественных и зарубежных авторов, показали высокую распространённость хронической боли в поясничном отделе позвоночника от средней до сильной интенсивности у взрослых европейцев, что сказывается на качестве их социальной и трудовой жизни и является одной из основных проблем здравоохранения в Европе [9, 10]. В общей структуре дегенеративных заболеваний позвоночника проблема поражений заднего опорного комплекса и патологий фасеточных суставов дегенеративного генеза актуальна и социально значима [11]. Среди основных причин хронической и рецидивирующей боли в поясничном отделе позвоночника лежит патология дугоотростчатых суставов (ДС) [9]. Результаты диагностических исследований позволили установить, что боль в поясничной области при патологии дугоотростчатых суставов составляет от 27 до 40 % у пациентов с хроническим болевым синдромом [12]. Ряд авторов наглядно продемонстрировали влияние спондилоартроза на формирование болевого синдрома в 80 % случаев [13, 14]. Статистически доказано, что 19 % пациентов вынуждены прибегнуть к операции из-за отсутствия положительного эффекта от консервативной терапии [15, 16].

В настоящее время недостаточно разработаны способы этиопатогенетически обоснованного лечения дегенеративных поражений межпозвонкового диска и ДС [17, 18, 19, 20]. Открытые декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства в лечении дегенеративных поражений анатомических структур позвоночника и дугоотростчатых суставов, в том числе с использованием эндоскопической и микрохирургической техники, имеют ряд недостатков: применение общей анестезии, формирование рубцово-спаечного процесса в зоне оперативного вмешательства, большой объём кровопотери, риски повреждения твёрдой мозговой оболочки и сосудисто-невральных структур, развитие инфекционных осложнений, риски развития постмикродискэктомического фасет-синдрома [21, 22]. Расширение показаний к хирургическому лечению спондилоартроза и усовершенствование минимально-инвазивных технологий позволили в значительной мере изменить и уменьшить интенсивность болевого синдрома и улучшить качество жизни пациентов [17, 23].

Таким образом, основные принципы малоинвазивной хирургии позвоночника касаются изменения качества проводимых операций: снижения травматизации тканей, более благоприятного течения послеоперационного периода, уменьшения финансовых затрат и сокращения времени реабилитационного периода.

Всё вышеперечисленное достигается благодаря совершенствованию самих хирургических технологий, технических характеристик оптических систем увеличения и освещения, а также внедрения новых радиочастотных, лазерных, и холодноплазменных технологий в практическое здравоохранение.

АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДУГООТРОСТЧАТЫХ СУСТАВОВ

С позиции основы опороспособности переднего и заднего опорных комплексов позвоночно-двигательный сегмент представлен межпозвонковым диском и парой дугоотростчатых суставов. В этом анатомо-функциональном трёхкомпонентном комплексе каждый анатомический элемент влияет на два других и в случае развития патологии дегенеративного генеза в одном из них, патологическим изменениям подвергаются остальные два компонента. Данная взаимосвязь анатомии и функции позвоночно-двигательного сегмента влияет на биомеханику передней и задней колонны позвоночного столба.

ДС сформирован выше- и нижележащим суставными отростками и окружён синовиальной капсулой, которая укрепляется по краю суставного хряща, плотность и эластичность которой изменяется в разных его частях. Эластичность капсулы ДС служит ведущим фактором, влияющим на функцию сустава во всех плоскостях. Проекция сустава в области поясничного отдела располагается ближе к сагиттальной плоскости. ДС относится к цилиндрическим и как все суставы выполняет свою биомеханическую функцию в статическом и динамическом положениях позвоночного столба. Суставная капсула в передней части сустава представлена жёлтой связкой, покрывающей синовиальную оболочку. Анатомические структуры, окружающие сустав, иннервируются ноцицептивными и вегетативными волокнами. Так, от сегментов L_1 до L_{IV} каждый ДС иннервируется ветвями спинномозгового нерва, причём задняя ветвь располагается на расстоянии 3–5 мм от начала её образования и разделяется на латеральную, промежуточную и медиальную ветви. Медиальная ветвь иннервирует все анатомические структуры ДС. В анатомо-топографическом плане этот нерв проходит через межпоперечную связку в углу, сформированном поперечным отростком и верхним суставным отростком нижележащего позвонка. Межпозвонковый сустав иннервируется из двух смежных нервных ветвей, где каждый нерв иннервирует два межпозвонковых сустава на соседних уровнях с анатомическими структурами прилежащими к ним [24, 25, 26, 27].

Происходящие морфологические изменения в ДС при дегенеративной патологии в поясничном отделе позвоночника являются одной из главных причин развития болевого синдрома, локализующегося паравертебрально со склеротомным типом распространения и с отсутствием корешковой симптоматики. Боль при артрозе ДС усиливается при движении, ротации и разгибании позвоночника. В литературе имеются разные названия

данной патологии: фасеточный синдром, фасеточный болевой синдром, артроз межпозвонковых суставов, спондилоартропатический синдром, спондилоартроз [26]. В основе артроза ДС лежит эрозия матрикса хрящевой поверхности вследствие повышенной механической нагрузки, что приводит к разрушению хрящевой ткани и развитию нестабильности в суставе [27]. Спондилоартроз дугоотростчатых суставов приводит зачастую к развитию стеноза позвоночного канала, а у пожилых пациентов занимает первое место среди всех оперативных вмешательств на позвоночнике.

В ряде клиник классическая декомпрессивная ламинэктомия применяется до настоящего времени, но постепенно вытесняется новыми, менее травматичными и более эффективными хирургическими вмешательствами. Традиционные способы костно-пластического спондилодеза дополняются методами транспедикулярной инструментальной фиксации, а также появляются принципиально новые методы стабилизации позвоночно-двигательных сегментов [28]. Уменьшение травматизации мягкотканых анатомических структур и костной ткани позвоночника, радикальность и сохранение конкуренции по отношению к открытым декомпрессивно-стабилизирующим операциям являются основными критериями для разработки и внедрения минимально-инвазивных хирургических методик.

При выборе тактики хирургического вмешательства необходимо учитывать и степень патолого-морфологических изменений в ДС. Болевой синдром может быть обусловлен как асептическим воспалением в ДС, так и его нестабильностью. Целью хирургического лечения больных с фасет-синдромом является устранение болевой импульсации из очага поражения [17, 18].

На современном этапе наиболее перспективными из малоинвазивных технологий являются транскутанные хирургические вмешательства.

К такому виду лечения следует отнести радиочастотную денервацию фасеточных суставов. Первая информация с применением радиочастотной денервации ДС опубликована в 1911 г. и принадлежит Джоэлу Голдтуайту (Joel E. Goldthwait) и Виторио Путти (Vitorio Putti) [29, 30, 31]. В своих научных работах авторы изучили причины и механизмы развития болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, а также доказали взаимосвязь развития дегенеративно-дистрофических изменений в фасеточном суставе и формирование болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника [29, 31]. В работе K.H. Yang и A.I. King 1984 г. изучены морфологические изменения в ДС при фасет-синдроме, проявляющиеся дегенеративно-дистрофическими изменениями суставного хряща и в субхондральной кости с развитием остеофитов [32]. С 1973 г. С. Shealy впервые описал результаты клинического применения метода радиочастотной деструкции для денервации ДС аппаратом радиочастотного генератора «Radionics» [33, 34]. Радиочастотная денервация осуществляется с использованием электрода с неизолированным концом. Электрод проводят к суставной поверхности ДС и на установленный электрод подают синусоидальный ток мощностью 400–500 кГц. Проходящий через неизолированный конец электрода высокочастотный ток нагревает окружающие ткани, разрушает их, вызывая коагуляцию заинтересованного нерва Люшка. Воздействие температуры больше

45 °С, вызывает необратимую денатурацию нервных клеток. Электрод располагают на три поперечных пальца кнаружи от нижнего края остистого отростка и на один поперечный палец ниже. Игла вводится до упора в место соединения поперечного отростка и ДС. Процедура проводится в двух-трёх точках: основание поперечного отростка, середина верхнего суставного отростка и середина нижнего суставного отростка. Dreyfuss et al. (2000) в своей работе показали эффективность лечения при использовании данной методики [35]. Авторами было доказано что у 60 % больных, пролеченных методом радиочастотной денервации, имелось снижение интенсивности болевого синдрома на 90 %, а 87 % пролеченных пациентов могли ожидать уменьшение болевого синдрома как минимум на 60 % в течение 12 месяцев [35]. В исследованиях других авторов [36, 37] при лечении дегенеративного спондилоартроза у 60 % заболевших получено снижение интенсивности болевого синдрома на 80 % с его ремиссией и продолжительностью 12 месяцев. В литературе описаны возможные побочные эффекты после радиочастотной деструкции, включающие боли в виде гиперестезии в зоне прокола кожи, усиление локального болевого синдрома после процедуры с развитием корешковой симптоматики, образование невромы и симпаталгического болевого синдрома в нижних конечностях, ятрогенные повреждения спинномозгового корешка с последующим развитием двигательных нарушений в нижних конечностях [38]. Проводимая процедура радиочастотной денервации под контролем сенсорной и моторной стимуляции позволяет избежать подобных осложнений [39].

К минимально инвазивным пункционным хирургическим технологиям следует отнести лазерную дерецепцию фасеточных суставов. Метод лазерной вапоризации впервые предложили для воздействия на межпозвонковый диск в 1986 г. [40, 41, 42, 43, 44]. Для уменьшения объёма (декомпрессии) диска была использована энергия лазерного излучения, под действием которой происходит вапоризация пульпозного ядра и дерецепция фиброзного кольца. Вследствие снижения внутридискового давления происходит уменьшение грыжевого выпячивания межпозвонкового диска, устранение сдавления корешка и купирование болевого синдрома [45, 46, 47]. Впервые Л.Д. Сак с соавт. (2001) применили лазерную дерецепцию фасеточных суставов с использованием лазерной термокоагуляции под контролем КТ с помощью оригинального навигатора [48]. Как и при радиочастотной денервации, лазерную дерецепцию осуществляют с использованием источника лазерного излучения, подведённого к патологическому очагу ДС через пункционную иглу. Иглу располагают от средней линии остистых отростков отступая на 5,0 см латеральнее в проекции ДС под контролем ЭОП. Воздействие импульсов лазерного излучения приводит к образованию вапоризационного эффекта площадью в несколько квадратных миллиметров и деструкции медиальной ветви заднего спинального нерва. Рекомендуется для полной деструкции нерва проводить процедуру лазерной дерецепции в двух точках, отстоящих друг от друга на расстоянии 3–4 мм. Ожидаемый эффект при данной процедуре, как и при радиочастотной денервации, – это ноцицептивная денервация ДС с купированием болевого вертеброгенного синдрома. Iwatsuki K. et al. в 2007 г. опубликовали результаты лазерной дерецепции

у пациентов с фасет-синдромом. В своей работе они используют процедуру лазерного излучения дорсальной поверхности фасеточной капсулы у 21 пациента. При анализе эффективности применения данного метода авторы отмечают уменьшение интенсивности болевого синдрома у 70 % больных в течение 1 года [49].

Хемодерецепция фасеточных суставов позвоночника также относится к пункционным хирургическим технологиям в лечении фасет-синдрома, в основе которой лежит медикаментозная денервация ДС [44]. Дерецепция осуществляется посредством разрушения периферических нервных окончаний в области воздействия спирт-новокаинового раствора, вводимого как в дугоотростчатые суставы, так и в периартикулярные ткани. Техника выполнения процедуры однотипна с лазерной и радиочастотной денервацией и выполняется под контролем лучевых методов исследования. Пациент находится в положении лёжа. Производится прокол кожи и мягких тканей до фасетки заинтересованного сустава с последующим введением в ДС смеси 96% этилового спирта с 2% раствором лидокаина или 2% раствором новокаина в соотношении 1:1 в объёме от 0,1 до 0,5 мл. Процедура продолжается до стойкой денервации ДС. При необходимости введение смеси повторяют до 3–4 раз до тех пор, пока введение не будет совершенно безболезненным, что свидетельствует о наступившей химической деструкции нервных окончаний в области фасеточных суставов.

К вышеупомянутым методам хирургического лечения фасет-синдрома относится и крио-деструкция, заключающаяся в воздействии холода на нерв с целью его денатурации. Физические принципы основаны на эффекте Джоуля – Томпсона. Принцип действия эффекта заключается в быстрой декомпрессии газа (либо N_2O , либо CO_2) на конце зонда, способного выдавать минусовую температуру до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ [50]. На кончике иглы в окружающих тканях создаётся ледяной шарик, который вызывает блок проводимости, аналогичный действию местных анестетиков (все нервные волокна перестают проводить импульс при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Купирование болевого синдрома в ДС достигается за счёт холодового повреждения сосудов, которое вызывает эндоневральный отёк и гибель нервных клеток. Результаты проведённых исследований [50, 51, 52], показали высокую эффективность данной методики. Авторы отмечают уменьшение интенсивности болевого синдрома на 50 % через 6 недель после проведения процедуры и сохраняющийся в последующем 3 и 6 месяцев. Эффективность данного метода подтверждает ретроспективное исследование Wölter et al. в 2011 г. [53]. К преимуществам данного метода следует отнести минимальное повреждение мягких тканей, минимальный риск развития невралгии или неврита и большую площадь денервации фасеточного сустава на кончике иглы [53, 54].

К пункционным методам купирования болевого фасеточного синдрома в поясничном отделе позвоночника можно отнести внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты и их производных, введение которых является патогенетически обоснованным. Вещества, входящие в химический состав препарата, являются составными компонентами фасеточного хряща и позволяют уменьшить интенсивность болевого синдрома уже в первые дни после процедуры. Используется в лечении внутрисуставное введение гиалуронатов с высоким

молекулярным весом, которые способствуют более быстрому восстановлению функции сустава. Длительность и выраженность клинического эффекта гиалуронатов пропорциональна их молекулярной массе, от значений которой зависит продолжительность пребывания препарата в суставной полости [55]. Однако эффективность гиалуронатов обусловлена не только чисто механическими их свойствами, но и их противовоспалительной активностью за счёт торможения ингибиторов воспаления в суставе. Кроме того, гиалуронаты стимулируют синтез хрящевой ткани сустава и этим обеспечивают пролонгированный клинический эффект. Гиалуронаты переносятся хорошо и практически не имеют системных побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на анализе данных литературы, следует отметить высокую эффективность пункционных хирургических технологий в лечении фасет-синдромов при дегенеративно-дистрофических поражениях дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника. К таким хирургическим вмешательствам лечения фасет-синдрома без корешковой симптоматики относятся: радиочастотная денервация, лазерная дерецепция, хемодерецепция, криодеструкция фасеточных суставов и внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты и их производных. По данным ряда авторов, интенсивность болевого синдрома при использовании указанных технологий уменьшается от 70 до 90 %. Описанные технологии являются операциями выбора индивидуальными для каждого пациента. Пункционные технологии в лечении болевого фасеточного синдрома имеют ряд преимуществ: минимальная травматичность по отношению к мягким тканям и костным структурам; сохранение анатомических структур позвоночного канала (жёлтой связки, эпидуральной клетчатки и вен позвоночного канала), что является важным фактором профилактики формирования эпидурального фиброза; ранней активизации больного; сокращения сроков пребывания в стационаре и ранней реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванченко В.Н., Громов М.С., Нинель В.Г., Норкин И.А. Малоинвазивная хирургия в лечении дискогенных болевых синдромов у пациентов с поясничным остеохондрозом. *Хирургия позвоночника*. 2010; (3): 48-51. doi: 10.14531/ss2010.3.48-51
2. Кириенко А.Н., Сорокиных В.А., Поздеева Н.А. Дегенеративно-дистрофические поражения шейного отдела позвоночника. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 138(7): 21-26.
3. Дралюк М.Г., Руденко П.Г., Чумаков В.П. Микродискэктомия с сохранением жёлтой связки. *Хирургия позвоночника*. 2006; (3): 064-067. doi: 10.14531/ss2006.3.64-67
4. Луцки А.А., Колотов Е.Б. Диагностика и лечение спондилоартроза. *Хирургия позвоночника*. 2004; (1): 55-59.
5. Щедренко В.В., Себелев К.И., Аникиев Н.В., Тюлькин О.Н., Каурова Т.А., Могучая О.В. Изменения дугоотростчатых суставов при травме и дегенеративно-дистрофических заболеваниях поясничного отдела позвоночника. *Травматология и ортопедия России*. 2011; (60): 114-117.
6. Шагин М.В., Яриков А.В., Назмеев И.А., Горелов С.А., Фраерман А.П. Опыт денервации дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2019; 16(1): 57-62. doi: 10.14531/ss2019.1.57-62
7. Поздеева Н.А., Сорокиных В.А. Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела по-

звоночника (распространённость, клиника, профилактика). *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2006; 4(50): 265-267.

8. Сорокиков В.А., Горбунов А.В., Кошкарева З.В., Брюханов В.Г., Поздеева Н.А. Классификации стенозов позвоночного канала в поясничном отделе позвоночника (обзор литературы). *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2010; 2(72): 243-247.

9. Луцик А.А., Шмидт И.Р., Колотов Е.Б. *Спондилоартроз*. Новосибирск; 2003.

10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006; 10(4): 287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009

11. Сорокиков В.А. *Формирование синдрома нестабильности позвоночно-двигательного сегмента и патогенетически обоснованные способы его коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук*. Иркутск; 2003.

12. Datta S, Lee M, Falco FJ, Bryce DA, Hayek SM. Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. *Pain Physician*. 2009; 12(2): 437-460.

13. Badgley CE. The articular facets in relation to low-back pain and sciatic radiation. *J. Bone. Jt. Surg.* 1941; 23: 481-496.

14. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Степанов И.А., Оконешникова А.К. *Дегенеративные заболевания дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника*. Новосибирск: Наука; 2018.

15. Яриков А.В., Денисов А.А., Докиш М.Ю., и др. Миниинвазивные методы лечения дискогенной боли и фасеточного синдрома в поясничном отделе позвоночника: обзор литературы и собственный опыт. *Клиническая практика*. 2019; 10(3): 61-71. doi: 10.17816/clinpract10361-71

16. Бывальцев В.А., Сорокиков В.А., Калинин А.А., Егоров А.В., Белых Е.Г., Панасенков С.Ю. Сравнительный анализ результатов декомпрессивных и одномоментных декомпрессивно-стабилизирующих операций при лечении диско-радикулярного конфликта пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2011; 4-1(80): 38-43.

17. Борщенко И.А., Басков А.В. Минимально инвазивная хирургия дегенеративного поражения поясничных межпозвонковых дисков. *Нейрохирургия*. 2010; (1): 65-71.

18. Закиров А.А., Древал О.Н., Чагава Д.А., и др. Лечение спондилоартроза и дискоза поясничного отдела позвоночника комбинированными малоинвазивными методами. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2012; 76(2): 17-22.

19. Бывальцев В.А., Панасенков С.Ю., Цыганов П.Ю., Белых Е.Г., Сорокиков В.А. Наноструктурный анализ поясничных межпозвонковых дисков на разных стадиях дегенеративного процесса. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2013; 77(3): 36-41.

20. Сорокиков В.А. *Хирургическое лечение дискогенного пояснично-крестцового радикулита с иммунокоррекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук*. Иркутск; 1995.

21. Шпагин М.В., Яриков А.В., Назмеев И.А., Горелов С.А., Фраерман А.П. Опыт денервации дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2019; 16(1): 57-62. doi: 10.14531/ss2019.1.57-62

22. Никитин А.С., Асратян С.А., Новиков А.Е. Синдром поражения смежного уровня поясничного отдела позвоночника после спондилодеза. *Вестник ИвГМА*. 2015; 2: 66-70.

23. Назаренко Г.И., Черкашов А.М., Шевелев И.Н., Кузьмин В.И., Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., и др. Эффективность одномоментного выполнения микродискэктомии и радиочастотной денервации межпозвонковых суставов в сравнении с микродискэктомией у пациентов с грыжами межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2014; 78(6): 4-8. doi: 10.17116/neiro20147864-8

24. Borenstein D. Does osteoarthritis of the lumbar spine cause chronic low back pain? *Curr Pain Headache Rep*. 2004; 8(6): 512-517. doi: 10.1007/s11926-004-0079-z

25. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, Errico TJ, Spivak J, Bendo JA, Rybak L. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(1): 13-23. doi: 10.1007/s00256-010-0983-4

26. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, Errico TJ, Spivak J, Bendo JA, Rybak L. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: Part II: diagnosis and management. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(2): 149-157. doi: 10.1007/s00256-010-0984-3

27. Bogduk N. *Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum*. New York: Churchill Livingstone; 1997.

28. Продан А.А., Сиренко А.А., Колесниченко В.А. Денервация суставов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2005; (3): 78-86.

29. Goldthwait JE. The lumbosacral articulation: an explanation of many cases of lumbago, sciatica and paraplegia. *Boston Med Surg J*. 1911; 164(11): 365-372.

30. Коновалов Н.А., Прошутинский С.Д., Назаренко А.Г., Королишин В.А. Радиочастотная денервация межпозвонковых суставов при лечении болевого фасеточного синдрома. *Вопросы нейрохирургии. Журнал им. Н.Н. Бурденко*. 2011; 75(2): 51-55.

31. Putti V. Lady Jones' lecture on new concepts in pathogenesis of sciatic pain. *Lancet*. 1927; 2: 53-60.

32. Yang K.H., King A.I. Mechanism of facet load transmission as a hypothesis for low back pain. *Spine*. 1984; 9: 557.

33. Shealy CN. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. *J Neurosurg*. 1975; 43: 448-451.

34. Shealy CN. Facet denervation in the management of back and sciatic pain. *Clin Orthop*. 1976; 115: 157-164.

35. Dreyfuss P, Halbrook B, Pauza K, Joshi A, McLarty J, Bogduk N. Efficacy and validity of radiofrequency neurotomy for chronic lumbar zygapophysial joint pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25(10): 1270-1277.

36. Klessinger S. Radiofrequency neurotomy for treatment of low back pain in patients with minor degenerative spondylolisthesis. *Pain Physician*. 2012; 15(1): E71-E78.

37. Conger A, Burnham T, Salazar F, Tate Q, Golish M, Petersen R, Cunningham S, Teramoto M, Kendall R, McCormick ZL. The effectiveness of radiofrequency ablation of medial branch nerves for chronic lumbar facet joint syndrome in patients selected by guideline-concordant dual comparative medial branch blocks. *Pain Med*. 2019. doi: 10.1093/pm/pnz248

38. Pacetti M, Fiaschi P, Gennaro S. Percutaneous radiofrequency thermocoagulation of dorsal ramus branches as a treatment of «lumbar facet syndrome» – how I do it. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016; 158(5): 995-998. doi: 10.1007/s00701-016-2759-7

39. Trescot AM. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain Physician*. 2003; 6(3): 345-360.

40. Choy DS, Ngeow J. Percutaneous laser disc decompression in spinal stenosis. *J Clin Laser Med Surg*. 1998; 16(2): 123-125.

41. Ascher PW. Status quo and new horizons of laser therapy in neurosurgery. *Lasers Surg Med*. 1985; 5: 499-506.

42. Ascher PW, Heppner F. CO₂-laser in neurosurgery. *Neurosurg Rev*. 1984; 7: 123-133.

43. Ascher PW, Holzer P, Sutter B, Tritthart H, Schrottnier O. Laser denaturation of the nucleus pulposus of herniated intervertebral disc. In: Kambin P. (ed): *Arthroscopic microdiscectomy: minimal intervention in spinal surgery*. Baltimore, Williams & Wilkins; 1991.

44. Jaikumar S, Kim DH, Kam AC. History of minimally invasive spine surgery. *Neurosurgery*. 2002; 51(5 Suppl): S1-14. doi: 10.1097/00006123-200211002-00003

45. Васильев А.Ю., Казначеев В.М. *Пункционная лазерная вапоризация дегенерированных межпозвонковых дисков*. М.; 2005.

46. Зорин Н.А., Кирпа Ю.И., Сабодаш В.А. Пункционная лазерная вапоризация секвестрированных грыж межпозвонковых дисков. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2000; (1): 65-67.

47. Шутов М.В., Ховряков А.В., Беляев А.Н. Морфологические изменения в межпозвонковом диске при проведении ла-

зерной vaporизации в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования*. 2011; (5): 39.

48. Сак Л.Д., Зубареков Е.Х., Шеметова М.В. Фасетный синдром позвоночника: клинко-диагностическая структура и малоинвазивные методики лечения. Магнитогорск; 2001.

49. Iwatsuki K, Yoshimine T, Awazu K. Alternative denervation using laser irradiation in lumbar facet syndrome. *Lasers Surg Med*. 2007; 39(3): 225-229. doi: 10.1002/lsm.20459

50. Bärlocher CB, Krauss JK, Seiler RW. Kryorhizotomy: an alternative technique for lumbar medial branch rhizotomy in lumbar facet syndrome. *J Neurosurg*. 2002; 98(1 Suppl): 14-20. doi: 10.3171/spi.2003.98.1.0014

51. Staender M, Maerz U, Tonn JC, Steude U. Computerized tomography-guided kryorhizotomy in 76 patients with lumbar facet joint syndrome. *J Neurosurg Spine*. 2005; 3(6): 444-449. doi: 10.3171/spi.2005.3.6.0444

52. Birkenmaier C, Veihelmann A, Trouillier H, et al. Percutaneous cryodenervation of lumbar facet joints: a prospective clinical trial. *Int Orthop*. 2007; 31(4): 525-553. doi: 10.1007/s00264-006-0208-6

53. Wolter T, Deininger M, Hubbe U, Mohadjer M, Knoeller S. Cryoneurolysis for zygapophyseal joint pain: a retrospective analysis of 117 interventions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011; 153(5): 1011-1019. doi: 10.1007/s00701-011-0966-9

54. Wolter T, Bozhkov Y, Knoeller SM. An in vitro analysis of the size and shape of cryolesions for facet joint denervation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007; 153: 87-92. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.01.001

55. Yoshimi T, Kikuchi T, Obara T, Yamaguchi T, Sakakibara Y, Itoh H, Iwata H, Miura T. Effects of hydromolecular-weight sodium hyaluronate on experimental osteoarthritis induced by the resection on rabbit anterior cruciate ligament. *Clin Orthop*. 1994; 298: 296-304.

REFERENCES

1. Ivanchenko VN, Gromov MS, Ninel VG, Norkin IA. Minimally invasive surgery for treatment of discogenic pain syndrome in patients with lumbar degenerative disease. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2010; (3): 48-51. (In Russ.)

2. Kiriienko AN, Sorokovikov VA, Pozdeeva NA. Degenerative-dystrophic lesions of the cervical spine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2015; 138(7): 21-26. (In Russ.)

3. Dralyuk MG, Rudenko PG, Chumakov VP. Microdiscectomy with preservation of ligamentum flavum. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2006; (3): 064-067. doi: 10.14531/ss2006.3.64-67. (In Russ.)

4. Lutsik AA, Kolotov EB. Diagnosis and treatment of spondyloarthrosis. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2004; (1): 55-59. (In Russ.)

5. Shchedrenok VV, Sebelev KI, Anikeev NV, Tiul'kin ON, Kaurova TA, Moguchaia OV. Changes facet joints in trauma and degenerative diseases of the lumbar spine. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2011; (60): 114-117. (In Russ.)

6. Shpagin MV, Yarikov AV, Nazmeev IA, Gorelov SA, Fraerman AP. The experience of denervation of facet joints in the lumbar spine. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2019; 16(1): 57-62. doi: 10.14531/ss2019.1.57-62. (In Russ.)

7. Pozdeeva NA, Sorokovikov VA. Degenerative dystrophic changes in the lumbosacral spine (prevalence, clinical features, prophylaxis). *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2006; 4(50): 265-267. (In Russ.)

8. Sorokovikov VA, Gorbunov AV, Koshkareva ZV, Bryukhanov VG, Pozdeeva NA. Classifications of spinal stenosis in the lumbar spine (literature review). *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2010; 2(72): 243-247. (In Russ.)

9. Lutsik AA, Schmidt IR, Kolotov EB. Spondyloarthrosis. Novosibirsk; 2003. (In Russ.)

10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006; 10(4): 287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009

11. Sorokovikov VA. The formation of the syndrome of instability of the spinal motor segment and pathogenetically substantiated methods for its correction: Abstract of Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Irkutsk; 2003. (In Russ.)

12. Datta S, Lee M, Falco FJ, Bryce DA, Hayek SM. Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. *Pain Physician*. 2009; 12(2): 437-460.

13. Badgley CE. The articular facets in relation to low-back pain and sciatic radiation. *J. Bone. Jt. Surg*. 1941; 23: 481-496.

14. Byval'tsev VA, Kalinin AA, Stepanov IA, Okoneshnikova AK. Degenerative diseases of the arches of the lumbar spine. Novosibirsk: Nauka; 2018. (In Russ.)

15. Yarikov AV, Denisov AA, Dokish MY, et al. Minimally invasive methods of treatment of discogenic pain and facet syndrome in lumbar spine: literature review and own experience. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(3): 61-71. doi: 10.17816/clinpract10361-71. (In Russ.)

16. Byval'tsev VA, Sorokovikov VA, Kalinin AA, Egorov AV, Belykh EG, Panasenkov SYu. Comparative analysis of the results of decompression and simultaneous decompression-stabilizing operations in the treatment of disco-radicular conflict of the lumbosacral spine. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2011; 4-1(80): 38-43. (In Russ.)

17. Borshchenko IA, Baskov AV. Minimally invasive surgery of patients with degenerative disease of lumbar intervertebral disks. *Neurosurgery*. 2010; (1): 65-71. (In Russ.)

18. Zakirov AA, Dreval' ON, Chagava DA, et al. Treatment of spondyloarthrosis and lumbar discopathy by combined minimally invasive techniques. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2012; 76(2): 17-22. (In Russ.)

19. Byval'tsev VA, Panasenkov SYu, Tsyganov PYu, Belykh EG, Sorokovikov VA. Nanostructural analysis of lumbar intervertebral discs at different stages of the degenerative process. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2013; 77(3): 36-41. (In Russ.)

20. Sorokovikov VA. Surgical treatment of discogenic lumbosacral radiculitis with immunocorrection: Abstract of Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Irkutsk; 1995. (In Russ.)

21. Shpagin MV, Yarikov AV, Nazmeev IA, Gorelov SA, Fraerman AP. The experience of denervation of facet joints in the lumbar spine. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2019; 16(1): 57-62. doi: 10.14531/ss2019.1.57-62. (In Russ.)

22. Nikitin AS, Asratyan SA, Novikov AE. A syndrome of the adjacent level damage in the lumbar spine after spinal fusion. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2015; 2: 66-70. (In Russ.)

23. Nazarenko GI, Cherkashov AM, Shevelev IN, Kuzmin VI, Konovalov NA, Nazarenko AG, et al. Effectiveness of one-stage microdiscectomy and radiofrequency denervation of intervertebral joints compared to microdiscectomy in patients with spinal disc herniation. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2014; 78(6): 4-8. doi: 10.17116/neiro20147864-8. (In Russ.)

24. Borenstein D. Does osteoarthritis of the lumbar spine cause chronic low back pain? *Curr Pain Headache Rep*. 2004; 8(6): 512-517. doi: 10.1007/s11926-004-0079-z

25. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, Errico TJ, Spivak J, Bendo JA, Rybak L. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(1): 13-23. doi: 10.1007/s00256-010-0983-4

26. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, Errico TJ, Spivak J, Bendo JA, Rybak L. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: Part II: diagnosis and management. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(2): 149-157. doi: 10.1007/s00256-010-0984-3

27. Bogduk N. *Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum*. New York: Churchill Livingstone; 1997.

28. Prodan AI, Sirenko AA, Kolesnichenko VA. Spinal facet joint denervation: pro et contra. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2005; (3): 78-86. (In Russ.)

29. Goldthwait JE. The lumbosacral articulation: an explanation of many cases of lumbago, sciatica and paraplegia. *Boston Med Surg J*. 1911; 164(11): 365-372.

30. Konovalov NA, Proshutinskii SD, Nazarenko AG, Korolishin VA. Radiofrequency denervation of intervertebral joints

in management of facet pain syndrome. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2011; 75(2): 51-55. (In Russ).

31. Putti V. Lady Jones' lecture on new concepts in pathogenesis of sciatic pain. *Lancet*. 1927; 2: 53-60.

32. Yang K.H., King A.I. Mechanism of facet load transmission as a hypothesis for low back pain. *Spine*. 1984; 9: 557.

33. Shealy CN. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. *J Neurosurg*. 1975; 43: 448-451.

34. Shealy CN. Facet denervation in the management of back and sciatic pain. *Clin Orthop*. 1976; 115: 157-164.

35. Dreyfuss P, Halbrook B, Pauza K, Joshi A, McLarty J, Bogduk N. Efficacy and validity of radiofrequency neurotomy for chronic lumbar zygapophysial joint pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25(10): 1270-1277.

36. Klessinger S. Radiofrequency neurotomy for treatment of low back pain in patients with minor degenerative spondylolisthesis. *Pain Physician*. 2012; 15(1): E71-E78.

37. Conger A, Burnham T, Salazar F, Tate Q, Golish M, Petersen R, Cunningham S, Teramoto M, Kendall R, McCormick ZL. The effectiveness of radiofrequency ablation of medial branch nerves for chronic lumbar facet joint syndrome in patients selected by guideline-concordant dual comparative medial branch blocks. *Pain Med*. 2019; doi: 10.1093/pm/pnz248

38. Pacetti M, Fiaschi P, Gennaro S. Percutaneous radiofrequency thermocoagulation of dorsal ramus branches as a treatment of «lumbar facet syndrome» – how I do it. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016; 158(5): 995-998. doi: 10.1007/s00701-016-2759-7

39. Trescot AM. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain Physician*. 2003; 6(3): 345-360.

40. Choy DS, Ngoow J. Percutaneous laser disc decompression in spinal stenosis. *J Clin Laser Med Surg*. 1998; 16(2): 123-125.

41. Ascher PW. Status quo and new horizons of laser therapy in neurosurgery. *Lasers Surg Med*. 1985; 5: 499-506.

42. Ascher PW, Heppner F. CO₂-laser in neurosurgery. *Neurosurg Rev*. 1984; 7: 123-133.

43. Ascher PW, Holzer P, Sutter B, Tritthart H, Schrottner O. Laser denaturation of the nucleus pulposus of herniated intervertebral disc. In: Kambin P. (ed) *Arthroscopic microdiscectomy: minimal intervention in spinal surgery*. Baltimore, Williams & Wilkins; 1991.

44. Jaikumar S, Kim DH, Kam AC. History of minimally invasive spine surgery. *Neurosurgery*. 2002; 51(5 Suppl): S1-14. doi: 10.1097/00006123-200211002-00003

45. Vasiliev AYU, Treasurer VM. *Puncture laser vaporization of degenerated intervertebral discs*. Moscow; 2005. (In Russ).

46. Zorin NA, Kirpa Yul, Sabodash VA. Puncture laser vaporization of sequestered herniated discs. *Ukrainskiy neyrokhirurgicheskii zhurnal*. 2000; (1): 65-67. (In Russ).

47. Shutov MV, Khovryakov AV, Belyaev N. Morphological changes in the intervertebral disc during laser vaporization in the experiment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2011; (5): 39. (In Russ).

48. Sak LD, Zubarekov EK, Shemetova MV. *Facet spine syndrome: clinical diagnostic structure and minimally invasive treatment methods*. Magnitogorsk; 2001. (In Russ).

49. Iwatsuki K, Yoshimine T, Awazu K. Alternative denervation using laser irradiation in lumbar facet syndrome. *Lasers Surg Med*. 2007; 39(3): 225-229. doi: 10.1002/lsm.20459

50. Bärlocher CB, Krauss JK, Seiler RW. Koryorhizotomy: an alternative technique for lumbar medial branch rhizotomy in lumbar facet syndrome. *J Neurosurg*. 2002; 98(1 Suppl): 14-20. DOI: 10.3171/spi.2003.98.1.0014

51. Staender M, Maerz U, Tonn JC, Steude U. Computerized tomography-guided kryorhizotomy in 76 patients with lumbar facet joint syndrome. *J Neurosurg Spine*. 2005; 3(6): 444-449. doi: 10.3171/spi.2005.3.6.0444

52. Birkenmaier C, Veihelmann A, Trouillier H, et al. Percutaneous cryodenervation of lumbar facet joints: a prospective clinical trial. *Int Orthop*. 2007; 31(4): 525-553. doi: 10.1007/s00264-006-0208-6

53. Wolter T, Deininger M, Hubbe U, Mohadjer M, Knoeller S. Cryoneurolysis for zygapophyseal joint pain: a retrospective analysis of 117 interventions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011; 153(5): 1011-1019. doi: 10.1007/s00701-011-0966-9

54. Wolter T, Bozhkov Y, Knoeller SM. An in vitro analysis of the size and shape of cryolesions for facet joint denervation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007. 153: 87-92. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.01.001

55. Yoshimi T, Kikuchi T, Obara T, Yamaguchi T, Sakakibara Y, Itoh H, Iwata H, Miura T. Effects of hydromolecular-weight sodium hyaluronate on experimental osteoarthritis induced by the resection on rabbit anterior cruciate ligament. *Clin Orthop*. 1994; 298: 296-304.

Сведения об авторах

Потапов Виталий Энгельсович – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: pva454@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Кошкарёва Зинаида Васильевна – кандидат медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», <http://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Животенко Александр Петрович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Горбунов Анатолий Владимирович – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения, младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: a.v.gorbunov58@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1352-0502>

Information about the authors

Vitaliy E. Potapov – Cand. Sc. (Med.), Head of Neurosurgical Unit, Leading Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: pva454@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Zinaida V. Koshkareva – Cand. Sc. (Med.), Head of the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <http://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedy and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Aleksandr P. Zhivotenko – Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Anatoly V. Gorbunov – Neurosurgeon of Neurosurgical Unit, Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: a.v.gorbunov58@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1352-0502>

Статья получена: 11.03.2019. Статья принята: 20.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 11.03.2019. Accepted: 20.03.2020. Published: 26.04.2020.

Эффективность лазерной вапоризации при лечении межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника

Горбунов А.В., Кошкарева З.В., Животенко А.П., Потапов В.Э., Складенко О.В., Дамдинов Б.Б., Глотов С.Д.

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Животенко Александр Петрович, e-mail: sivotenko1976@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оценка применения лазерной вапоризации диска с грыжевым выпячиванием на поясничном отделе позвоночника и её эффективности в лечении болевого синдрома

Материал и методы. Проведён анализ эффективности применения лазерной вапоризации у 230 больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника (протрузиями и грыжами межпозвонковых дисков) за период с 2011 по 2018 г. в нейрохирургическом отделении ИНЦХТ. Мужчин было 122 человека, женщин – 108. Средний возраст пациентов составил 41 год. Длительность заболевания до хирургического лечения – 11 ± 3 недели. При клинико-неврологическом обследовании люмбагия выявлена у 102 больных (44,3 %); люмбашиалгия – у 98 (42,6 %) и радикулопатия – у 30 пациентов (13,1 %). Срединные грыжи межпозвонковых дисков выявлены у 130 пациентов (56,4 %), боковые грыжи – у 41 (17,8 %) и протрузии – у 59 (23,8 %) человек. Ведущей локализацией патологического процесса был сегмент $L_{IV}-L_{V}$ (138 больных, 60 %). Оценка эффективности хирургического лечения осуществлялась с использованием шкал ВАШ (VAS) и Макнаб (Macnab).

Результат. При лазерной вапоризации в 100 % случаев достигнуто уменьшение интенсивности болевого синдрома в сроки до 3 месяцев. Проведённый анализ отдалённых результатов лечения у 124 больных в сроки от 3 месяцев до 3 лет по шкале Макнаб выявил отличные результаты у 25 (20,1 %) больных, хорошие – у 50 (40,3 %), удовлетворительные – у 42 (33,8 %) и неудовлетворительные результаты лечения – у 7 (5,6 %).

Заключение. Таким образом, лазерная вапоризация грыж межпозвонкового диска эффективна в лечении болевого синдрома, не купирующегося при консервативном лечении в течение 4–6 недель, при величине грыжи до 6 мм, при срединной её локализации и без признаков секвестрации.

Ключевые слова: поясничный отдел позвоночника, межпозвонковый диск, дегенеративно-дистрофические изменения диска, лазерная вапоризация

Для цитирования: Горбунов А.В., Кошкарева З.В., Животенко А.П., Потапов В.Э., Складенко О.В., Дамдинов Б.Б., Глотов С.Д. Эффективность лазерной вапоризации при лечении межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 43-48. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.7

The Effectiveness of Laser Vaporization in the Treatment of Intervertebral Hernias of the Lumbar Spine

Gorbunov A.V., Koshkareva Z.V., Zhivzenko A.P., Potapov V.E., Sklyarenko O.V., Damdinov B.B., Glotov S.D.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Alexander P. Zhivotenko, e-mail: sivotenko1976@mail.ru

Abstract

The purpose of the study: assessment of the use of laser vaporization of the disc with hernial protrusion on the lumbar spine and its effectiveness in the treatment of pain.

Material and methods. We analyzed the effectiveness laser vaporization in 230 patients with degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine (protrusions and hernias of the intervertebral discs) treated in the neurosurgical department of the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology for the period from 2011 to 2018. There were 122 men and 108 women. The average age of the patients was 41 years. The duration of the disease before surgical treatment is 11 ± 3 weeks. Clinical and neurological examination revealed lumbalgia in 102 patients (44.3 %), lumbar ischalgia in 98 (42.6 %) and radiculopathy in 30 patients (13.1 %). Median hernias of the intervertebral discs were revealed in 130 patients (56.4 %), lateral hernias – in 41 (17.8 %) and protrusions – 59 (23.8 %). The leading localization of the pathological process was the $L_{IV}-L_{V}$ segment (138 patients, 60 %). Assessment of the effectiveness of surgical treatment was carried out using VAS and Macnab scales.

Results. In 100 % of cases where laser vaporization was applied a decrease in the intensity of the pain syndrome was achieved in terms of up to 3 months. The analysis of the long-term results of this treatment in 124 patients from 3 months to 3 years by Macnab scale revealed excellent results in 25 (20.1 %) patients, good results – in 50 (40.3 %), satisfactory – in 42 (33.8 %), and unsatisfactory results – in 7 (5.6 %) cases.

Conclusion. Thus, laser vaporization of hernias of the intervertebral disc is effective in the treatment of pain, which does not stop with conservative treatment for 4–6 weeks; with a hernia of up to 6 mm; with a median localization and with no signs of sequestration.

Key words: lumbar spine, intervertebral disc, disc degeneration, laser vaporization

For citation: Gorbunov A.V., Koshkareva Z.V., Zhivzenko A.P., Potapov V.E., Sklyarenko O.V., Damdinov B.B., Glotov S.D. The effectiveness of laser vaporization in the treatment of intervertebral hernias of the lumbar spine. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 43-48. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.7

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность настоящего исследования определяется частотой дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника с клиническими проявлениями, выявляемыми у 60–90 % населения, а также высоким выходом данной категории больных на инвалидность. Стойкий болевой синдром в области поясничного отдела позвоночника, обусловленный дегенеративными изменениями в межпозвонковом диске (МПД) с последующим формированием грыжи, вызывающей компрессию сосудисто-невральных структур позвоночного канала, является одной из ведущих причин обращения пациентов за поликлинической помощью [1, 2, 3] и занимает среди заболеваний опорно-двигательного аппарата первое место [4]. Проводимое консервативное лечение в основном направлено на устранение симптомов заболевания и в частности – на ликвидацию воспалительного отека клетчатки эпидурального пространства, причём не всегда данное лечение обладает достаточной эффективностью [5]. В отечественной и зарубежной литературе широко дискутируются вопрос использования перкутанных методов хирургического лечения, направленных на устранение болевого синдрома и регресс неврологической симптоматики. К таким методам относят механическое, тепловое, химическое и комбинированное воздействие на диск [6].

Одним из малоинвазивных пункционных методов лечения является метод пункционной лазерной декомпрессии (вапоризации) диска (ПЛДД) [7]. Данный метод был предложен в 1986 году D.S. Chou (США), P.W. Ascher (Австрия) и J. Hellindger (Германия) [8]. Ряд авторов отмечают, что при повышении температуры тканей до 60–65 °С происходит коагуляция белка, а при температуре 100 °С и более наступает испарение внутритканевой жидкости, ткань сморщивается и её объем уменьшается [4]. Все вышеперечисленные изменения в диске приводят к уменьшению внутридискового давления и компрессии сосудисто-невральных структур позвоночного канала и как следствие – к уменьшению болевого синдрома. Для исключения интраоперационных осложнений хирургу необходимо выбрать нужную дозу лазерного излучения во избежание термического повреждения окружающих тканей и очень важно равномерно распределить лазерный луч по всему периметру МПД [4, 7]. Эффективность лазерной вапоризации, по данным ряда авторов, составляет от 75 до 92 % случаев с минимальным количеством осложнений в 1 % [1, 8]. В то же время, авторы [1] отмечают высокий процент неудовлетворительных результатов лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка применения лазерной вапоризации диска с грыжевым выпячиванием в поясничном отделе позвоночника и её эффективности в лечении болевого синдрома.

Критериями включения в исследование были болевой синдром, не купирующийся при консервативном лечении в течение 4–6 недель, величина грыжи до 6 мм при срединной локализации и без признаков секвестрации, возраст пациента до 60 лет, отсутствие компрессионно-корешкового синдрома, подписание информированного согласия пациента. Критериями исключения были наличие грыжи диска более 6 мм,

предшествующие операции на данном уровне, стенозы позвоночного канала, новообразования, спондилиты, спондилолистез, деформирующий спондилоартроз, ожирение III–IV степени (ИМТ более 35 кг/м²), сахарный диабет в стадии декомпенсации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу анализа взяты 230 пациентов с патологией межпозвонковых дисков на поясничном уровне, оперированные методом пункционной лазерной декомпрессии (вапоризации) диска в нейрохирургическом отделении ИНЦХТ за период с 2011–2018 гг. Анализ по некоторым показателям исследуемой группы представлен в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включённых в исследование (n = 230)

Table 1
Characteristics of patients included in the research (n = 230)

Показатель	Значение
Пол, % (муж./жен.)	122/108
Индекс массы тела: Ме [ИКР]	23,8 [18,6–34,8]
Сахарный диабет, %	18 [7,8 %]
Длительность заболевания, недели	11 ± 3 нед.

Средний возраст больных составил Возраст, лет 41 [37–58] год. Из 230 анализируемых больных мужчин было 122, женщин – 108. Средний возраст составил 41 год, длительность заболевания составила в среднем 11 недель. Пациентов с сахарным диабетом было 18. Индекс массы тела в среднем составил 23,8.

Данные клинико-неврологического обследования представлены в таблице 2

Таблица 2
Клинико-неврологические синдромы пациентов, включённых в исследование (n = 230)

Table 2
Clinical and neurological syndromes in patients included in the research (n = 230)

Синдромы	Количество пациентов (%)
Люмбалгия	102 (44,3 %)
Люмбоишиалгия	98 (42,6 %)
Радикулопатии	30 (13,1 %)

В неврологическом статусе преобладали рефлекторно-тонические синдромы – люмбалгия и люмбоишиалгия (86,9 %), радикулопатия отмечена у 13,1 % пациентов.

Уровень патологии МПД представлен в таблице 3.

Таблица 3
Распределение пациентов в зависимости от локализации патологии позвоночно-двигательного сегмента (n = 230)

Table 3
The distribution of patients depending on the location of the pathology of the spinal motion segment (n = 230)

Локализация	Количество (%)
L _{II} –L _{III}	5 (2 %)
L _{III} –L _{IV}	37 (16 %)
L _{IV} –L _V	138 (60 %)
L _V –S _I	25 (11 %)

Протрузии и грыжи межпозвонковых дисков преимущественно располагались на уровне $L_{IV}-L_V$ (у 60 % пациентов), на уровне $L_{III}-L_{IV}$ они были отмечены у 16 % больных, на уровне L_V-S_1 – у 25 % заболевших и $L_{II}-L_{III}$ – у 5 % больных.

Вид патологического процесса МПД представлен в таблице 4.

Таблица 4
Патологический процесс межпозвонкового диска у пациентов, включённых в исследование (n = 230)

Table 4
Pathological process of the intervertebral disc in patients included in the research (n = 230)

Патологический процесс	Количество (%)
Протрузии межпозвонковых дисков	59 (23,8 %)
Срединные грыжи дисков (выбухание диска $0,48 \pm 0,12$ см)	130 (56,4 %)
Боковые грыжи (выбухание от $0,5 \pm 0,1$ см)	41 (17,8 %)

Ведущее место в структуре патологического процесса межпозвонкового диска занимают срединные грыжи, выявленные в 56,4 % случаев; протрузии диска выявлены у 23,8 % пациентов; боковые грыжи – у 17,8 % обследованных.

В предоперационном периоде все больные обследованы по разработанному в ИНЦХТ единому диагностическому алгоритму, включающему клинично-неврологический метод исследования, лучевые методы (обзорная спондилография в двух проекциях, функциональная спондилография поясничного отдела позвоночника в боковой проекции в положении максимального сгибания и разгибания, функциональная спондилография поясничного отдела позвоночника с отягощением), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магниторезонансную томографию (МРТ), электронейромиографию (ЭНМГ), электромиографию (ЭМГ), денситометрию, лабораторные методы исследования и методы статистического анализа. Техника лазерной вапоризации осуществлялась по при-

нятой стандартизированной методике [1]. Для оценки эффективности проведённой лазерной вапоризации использовались шкалы ВАШ и Макнаб [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для анализа эффективности хирургического лечения патологии позвоночника и лазерной вапоризации в сроки 3 мес. использованы шкалы ВАШ и Макнаб (табл. 5).

При анализе полученных результатов (табл. 5) отмечен отличный результат лечения у 10 пациентов со значительным уменьшением болевого синдрома с 4–5 до 0–1 см. Хорошие и удовлетворительные результаты лечения получены у 220 пациентов с проведённой лазерной вапоризацией, что составляет 95,7 % случаев.

Проведено исследование по изучению отдалённых результатов лечения в сроки от 3 месяцев до 3 лет у 124 больных (54 %) (табл. 6).

Отличный результат лечения отмечен у 25 человек, у которых полностью отсутствовал болевой синдром, больные выполняли прежнюю работу и чувствовали себя здоровыми людьми. 50 пациентов испытывали периодические боли в поясничном отделе позвоночника без утраты трудоспособности с величиной интенсивности болевого синдрома до 2–3 см по ВАШ, и эта группа пациентов отнесена к хорошим результатам лечения. Удовлетворительные результаты выявлены у 42 человек с величиной интенсивности болевого синдрома 3–4 см по ВАШ. Периодически у этих больных была временная утрата трудоспособности и в периоды обострений они получали курсы консервативного лечения. У 6 из 7 пациентов с неудовлетворительными результатами лечения, ввиду нарастания корешковой симптоматики и увеличением грыжевого выбухания на 0,2–0,3 см, потребовалось проведение открытого оперативного вмешательства, а у одного пациента после выписки из стационара диагностирован дисцит на уровне оперированного сегмента, потребовавший проведения длительного консервативного лечения. Данные пациенты отнесены к группе с неудовлетворительными результатами лечения.

Таблица 5
Результаты анализа эффективности лазерной вапоризации в сроки 3 мес. после лечения по ВАШ и шкале Макнаб (n = 230)

Table 5
The results of the analysis of the effectiveness of laser vaporization in terms for up to 3 months after treatment according to VAS and MacNab scales (n = 230)

Результаты лечения по шкале Макнаб	Кол-во пациентов, n (%)	Результаты лечения по ВАШ (см) на момент госпитализации	Результаты лечения по ВАШ (см) на момент выписки
Отлично	10 (4,3 %)	4–5 см	0–1 см
Хорошо и удовлетворительно	220 (95,7 %)	6–7 см	2–3 см
Неудовлетворительно	–	–	–

Таблица 6
Результаты анализа эффективности лазерной вапоризации в сроки до 3 лет после лечения по ВАШ и шкале Макнаб (n = 124)

Table 6
The results of analysis of the effectiveness of laser vaporization for up to 3 years after treatment according to VAS and MacNab scales (n = 124)

Результаты лечения по шкале Макнаб	Результаты лечения по ВАШ (см)	Общее количество пациентов
Отлично	0–1 см	25 (20,1 %)
Хорошо	2–3 см	50 (40,3 %)
Удовлетворительно	3–4 см	42 (33,8 %)
Неудовлетворительно	5–6 см	7 (5,6 %)

В ИНЦХТ проводится работа по изучению эффективности лазерной вапоризации протрузий и срединных грыж межпозвонковых дисков дегенеративного генеза с использованием измерения коэффициента диффузии (ИКД) (в англоязычной литературе – apparent diffusion coefficient, ADC), который является количественной характеристикой диффузии (движения молекул воды) в ткани и рассчитывается по диффузионно-взвешенным изображениям [7]. Представлен клинический пример с использованием ИКД.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент В., 26 лет, госпитализирован в нейрохирургический стационар ИНЦХТ 14.03.19 г. с жалобами на выраженный болевой синдром в поясничном отделе позвоночника, не купируемый при проведённом консервативном лечении в течение 4 месяцев.

При проведённом обследовании поясничного отдела позвоночника с применением МРТ и лучевых методов исследования выявлены дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника, срединная грыжа межпозвонкового диска на уровне $L_{IV}-L_V$, протрузии дисков на уровне $L_{III}-L_{IV}$, L_V-S_I . ADC (коэффициент диффузии) составил: для уровня $L_{III}-L_{IV}$ – $1,47 \pm 0,60$, для уровня $L_{IV}-L_V$ – $1,47 \pm 0,60$, для L_V-S_I – $1,60 \pm 0,51$. В клинко-неврологическом статусе у пациента выявлена люмбоишалгия справа.

На основании результатов проведённого исследования выставлен диагноз: дорсопатия поясничного отдела позвоночника, срединная грыжа межпозвонкового диска

на уровне $L_{IV}-L_V$; синдром люмбоишалгии справа; стойкий болевой и мышечно-тонический синдром.

При поступлении интенсивность болевого синдрома по ВАШ составляла 5 см. 15.03.19 г. проведена лазерная вапоризация межпозвонкового диска на уровне $L_{IV}-L_V$. Через сутки после операции интенсивность болевого синдрома по ВАШ снизилась до 3 см, а при выписке – составила 1 см. По шкале Макнаб пациент оценивает результат лечения как «отличный». Данные МРТ-исследования до лечения и на 10-е сутки после лазерной вапоризации представлены на рисунках 1 и 2.

Контрольное МРТ-обследование на 10-е сутки после проведённой лазерной вапоризации выявило снижение коэффициента диффузии (для уровня $L_{III}-L_{IV}$ – $1,46 \pm 0,41$, для $L_{IV}-L_V$ – $1,45 \pm 0,52$, для L_V-S_I – $1,61 \pm 0,65$), что может свидетельствовать о снижении внутридискового давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов лечения грыж межпозвонковых дисков методом лазерной вапоризации позволяет отметить высокую эффективность использованного метода. При обследовании 124 пациентов в сроки до 3 лет отличные результаты отмечены у 25 (20,1 %) больных, хорошие – у 50 (40,3 %), удовлетворительные – у 42 (33,8 %) пациентов и неудовлетворительные – у 7 (5,6 %). Полученный высокий процент положительных результатов лечения данным методом определён строго выбранными показаниями, к которым были отнесены болевой синдром, не купирующийся при консервативном лече-

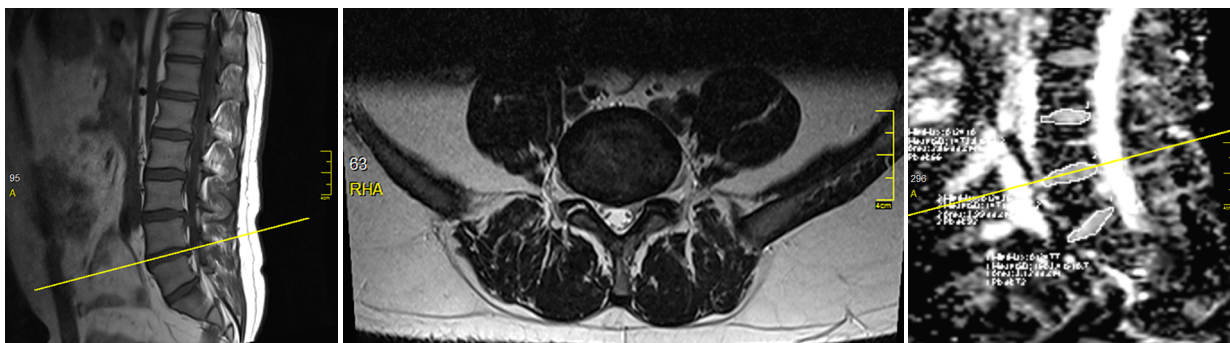


Рис. 1. Пациент В., МРТ-граммы до лечения. Грыжа межпозвонкового диска на уровне $L_{IV}-L_V$, протрузии дисков $L_{III}-L_{IV}$, L_V-S_I .
Fig. 1. Patient V., MRI before treatment. Hernias of the intervertebral discs at the level of $L_{III}-L_{IV}$ and $L_{IV}-L_V$, protrusion of the disc at the level of L_V-S_I .



Рис. 2. Пациент В., МРТ-граммы на 10-е сутки после лазерной вапоризации. Грыжа межпозвонкового диска на уровне $L_{IV}-L_V$, протрузии дисков $L_{III}-L_{IV}$, L_V-S_I .
Fig. 2. Patient V., MRI after treatment. Hernias of the intervertebral discs at the level of $L_{III}-L_{IV}$, $L_{IV}-L_V$, protrusion of the disc at the level of L_V-S_I .

нии в течение 4–6 недель, величина грыжи до 6 мм при срединной локализации и без признаков секвестрации, возраст пациента до 60 лет, отсутствие компрессионно-корешкового синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов Н.А., Шевелев И.Н., Корниенко В.Н., Назаренко А.Г. Клинико-диагностическая оценка выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 3(3): 16–21.
2. Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Ларионов С.Н., Горбунов А.В., Скляренко О.В., Потапов В.Э., Негреева М.Б., Копылов В.С. Опыт лечения больных с грыжами межпозвоночных дисков на поясничном уровне. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 5(93): 91–95.
3. Поздеева Н.А., Сороковиков В.А. Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника (распространенность, клиника, профилактика). *Acta Biomedica Scientifica*. 2006; 4(50): 265–267.
4. Шутов М.В., Ховряков А.В., Беляев А.Н. Морфологические изменения в межпозвоночном диске при проведении лазерной вапоризации в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования*. 2011; (5): 39.
5. Пахомов А.Г., Вчерашний Д.Б., Новосельцев С.В., Круглов В.Н. Низкоинтенсивное лазерное излучение в терапии болевого синдрома при грыжах дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2018; (3): 26–31.
6. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Степанов И.А., Оконешникова А.К. Дегенеративные заболевания дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника: диагностика и хирургическое лечение. Новосибирск: Наука; 2018.
7. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А., Коновалов Н.А., Поярков К.А. Сравнительный анализ результатов холодноплазменной нуклеопластики и радиочастотной аннулопластики. *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(2): 49–58. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-49-58
8. Щедренко В.В., Себелев К.И., Иваненко А.В., Могучая О.В. Результаты пункционных методов лечения остеохондроза позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2010; (1): 46–48. doi: 10.14531/ss2010.1.46-48
9. Alkalay R, David H. Diffusion based MR measurements correlates with age-related changes in human intervertebral disks. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2019; 61: 38–45. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.06.007

REFERENCES

1. Konovalov NA, Shevelev IN, Kornienko VN, Nazarenko AG. Clinical diagnostic assessment of the severity of degenerative lesions of the lumbosacral spine. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2009; 3(3): 16–21. (In Russ.)
2. Sorokovikov VA, Koshkareva ZV, Larionov SN, Gorbunov AV, Sklyarenko OV, Potapov VE, Negreeva MB, Kopylov VS. Experience in the treatment of patients with herniated discs at the lumbar level. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2013; 5(93): 91–95. (In Russ.)
3. Pozdeeva NA, Sorokovikov VA Degenerative dystrophic changes in the lumbosacral spine (prevalence, clinical features, prevention). *Acta Biomedica Scientifica*. 2006; 4(50): 265–267. (In Russ.)
4. Shutov MV, Khovryakov AV, Belyaev AN. Morphological changes in the intervertebral disc during laser vaporization in the experiment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2011; (5): 39. (In Russ.)
5. Pakhomov AG, Vcherashniy DB, Novoseltsev SV, Kруглов VN. Low-intensity laser radiation in the treatment of pain with disc herniation of the lumbosacral spine. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»*. 2018; (3): 26–31. (In Russ.)
6. Byvaltsev VA, Kalinin AA, Stepanov IA, Okoneshnikova AK. *Degenerative diseases of the arch processes of the lumbar spine: diagnosis and surgical treatment*. Novosibirsk: Nauka; 2018. (In Russ.)
7. Volkov IV, Karabaev ISH, Ptashnikov DA, Konovalov NA, Poyarkov KA. Cold plasma nucleoplasty versus radiofrequency annuloplasty for discogenic pain syndrome: comparative analysis of efficacy. *Travmatologiya i ortopediya Rossii (Traumatology and orthopedics of Russia)*. 2018; 24(2): 49–58. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-49-58. (In Russ.)
8. Shchedryonok VV, Sebelev KI, Ivanenko AV, Moguchaya OV. Outcomes of puncture methods for treatment of spinal osteochondrosis. *Hirurgiya pozvonochnika (Spine Surgery)*. 2010; (1): 46–48. doi: 10.14531/ss2010.1.46-48. (In Russ.)
9. Alkalay R, David H. Diffusion based MR measurements correlates with age-related changes in human intervertebral disks. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2019; 61: 38–45. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.06.007
10. Byvaltsev VA, Belykh EG, Alekseeva NV, Sorokovikov VA. *Using of scales and questionnaires in the examination of patients with degenerative lesions of the lumbar spine: Guidelines*. Irkutsk; 2013. (In Russ.)

Сведения об авторах

Горбунов Анатолий Владимирович – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения, младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: a.v.gorbunov58@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1352-0502>

Кошкарёва Зинаида Васильевна – кандидат медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», <http://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Животенко Александр Петрович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Потапов Виталий Энгельсович – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: pva454@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Скляренко Оксана Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1077-7369>

Дамдинов Баир Батыевич – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения, младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», <http://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Глотов Сергей Дмитриевич – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Information about the authors

Gorbunov Anatoly Vladimirovich – Neurosurgeon of Neurosurgical Unit, Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: a.v.gorbunov58@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1352-0502>

Koshkareva Zinaida Vasilyevna – Cand. Sc. (Med.), Head of the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <http://orcid.org/0000-0002-4387-5048>

Zhivotenko Aleksandr Petrovich – Junior Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Potapov Vitaliy Engelsovich – Cand. Sc. (Med.), Head of the Neurosurgical Unit, Leading Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: pva454@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Sklyarenko Oksana Vasilyevna – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1077-7369>

Damdinov Bair Batyevich – Neurosurgeon of the Neurosurgical Unit, Junior Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <http://orcid.org/0000-0001-7957-9243>

Glotov Sergey Dmitrievich – Neurosurgeon of the Neurosurgical Unit, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Статья получена: 11.03.2019. Статья принята: 20.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 11.03.2019. Accepted: 20.03.2020. Published: 26.04.2020.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.8

Диагностические критерии макулярных отёков, ассоциированных с венозными окклюзиями

Щуко А.Г.^{1,2,3}, Букина В.В.¹, Борисова А.В.¹, Юрьева Т.Н.^{1,2,3}

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия); ² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Борисова Анна Валентиновна, e-mail: anyborisbb@gmail.com

Резюме

Обоснование. Макулярный отёк рассматривается как фактор риска значительного снижения остроты зрения и качества жизни пациента независимо от его причины. Поиск причин макулярного отёка в некоторых случаях должен включать междисциплинарный подход и лабораторные исследования для правильного определения его этиологии и тактики ведения таких пациентов. Поэтому дифференциация этиологии и патогенеза макулярного отёка на этапе диагностики определяет возможность сохранения не только зрительных функций, но в некоторых случаях и жизни пациента.

Цель исследования: проанализировать клинические случаи макулярного отёка, ассоциированного с тромбозом центральной вены сетчатки различной этиологии и выявить дифференциально-диагностические критерии и индивидуальные подходы к лечению.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование отдельных пациентов с макулярным отёком, ассоциированным с тромбозом центральной вены сетчатки или её ветвей, в условиях реальной клинической практики.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, а также оптическая когерентная томография, и пациентке с подозрением на макроглобулинемию проведён биохимический анализ крови.

Результаты. В первом клиническом случае макулярный отёк был ассоциирован с экссудативной формой ретинальной артериальной макроаневризмы. Пациентке проведена прямая лазеркоагуляция ретинальной артериальной макроаневризмы. Через 6 месяцев после прямой лазеркоагуляции макроаневризмы острота зрения левого глаза с коррекцией составляет 1,0. Глазное дно – макроаневризма, отёк сетчатки, твёрдые экссудаты не офтальмоскопируются. Во втором клиническом случае макулярный отёк, тромбоз центральной вены сетчатки ассоциирован с болезнью Вальденстрема. Рекомендовано наблюдение и лечение основного заболевания у врача-гематолога.

Заключение. Таким образом, макулярный отёк, протекающий на фоне тромбоза центральной вены сетчатки и её ветвей, имеющий атипичную симптоматику в виде кольцевидного отложения твёрдых экссудатов, экссудативной отслойки сетчатки, наличие двухстороннего процесса, а также резистентность к анти-VEGF терапии требуют тщательного сбора анамнеза с учётом соматического состояния пациента и наличия иной офтальмологической сосудистой патологии.

Ключевые слова: макулярный отёк, ретинальная артериальная макроаневризма, макроглобулинемия Вальденстрема

Для цитирования: Щуко А.Г., Букина В.В., Борисова А.В., Юрьева Т.Н. Диагностические критерии макулярных отёков, ассоциированных с венозными окклюзиями. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 49-54. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.8

Diagnostic Criteria for Macular Edema Associated with Venous Occlusions

Shchuko A.G.^{1,2,3}, Bukina V.V.¹, Borisova A.V.¹, Iureva T.N.^{1,2,3}

¹ Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontov str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation);

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileiny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ³ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Anna V. Borisova, e-mail: anyborisbb@gmail.com

Abstract

Background. Macular edema is considered as a risk factor for a significant decrease in the visual acuity and quality of life of the patient, regardless of its cause. The search for the causes of macular edema in some cases should include an

interdisciplinary approach and laboratory studies to correctly determine its etiology and management tactics for such patients. Therefore, the differentiation of the etiology and pathogenesis of macular edema at the stage of diagnosis determines the possibility of preserving not only visual functions, but in some cases the patient's life.

Aim: to present clinical cases of macular edema associated with central retinal vein thrombosis of various etiologies.

Materials and methods. A prospective study of individual patients with macular edema associated with thrombosis of central retinal vein or its branches was conducted in real clinical practice. All patients underwent a standard ophthalmological examination, as well as optical coherence tomography, and a patient with suspected macroglobulinemia underwent a biochemical blood test.

Results. In the first clinical case, macular edema was associated with an exudative form of retinal arterial macroaneurysm. The patient underwent direct laser coagulation of retinal arterial macroaneurysm. 6 months after direct laser coagulation of macroaneurysm, the best corrected visual acuity of the left eye was 1.0. The fundus – macroaneurysm, retinal edema, solid exudates are not ophthalmoscopic. In the second clinical case, macular edema, thrombosis of central retinal vein is associated with Waldenstrom disease. Follow-up and treatment of the underlying disease by a hematologist were recommended.

Conclusion. Thus, macular edema proceeding against the background of central retinal vein thrombosis and its branches, having atypical symptoms in the form of ring-shaped deposition of hard exudates, exudative retinal detachment, the presence of a bilateral process, as well as resistance to anti-VEGF therapy require a careful collection of the patient's medical history and the presence of other ophthalmic vascular pathology.

Key words: macular edema, retinal arterial macroaneurysm, Waldenstrom macroglobulinemia

For citation: Shchuko A.G., Bukina V.V., Borisova A.V., Iureva T.N. Diagnostic criteria for macular edema associated with venous occlusions. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 49-54. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.8

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день отёк в макуле при наличии кровоизлияний на глазном дне в большинстве случаев расценивается врачом-офтальмологом как макулярный отёк при тромбозе центральной вены сетчатки (ЦВС) или её ветвей с назначением анти-VEGF терапии. В случаях отсутствия клинического эффекта это рассматривается как резистентный к анти-VEGF препаратам отёк без учёта других этиологических факторов, которые могут вызывать аналогичную клиническую картину, но требуют других подходов к лечению. В связи с этим актуальным, на наш взгляд, является представление клинических случаев макулярного отёка, ассоциированного с тромбозом ЦВС различной этиологии, что и явилось целью данного сообщения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинические случаи макулярного отёка, ассоциированного с тромбозом ЦВС различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование отдельных пациентов с макулярным отёком, ассоциированным с тромбозом ЦВС или её ветвей, в условиях реальной клинической практики.

1. Макулярный отёк в первом случае был ассоциирован с экссудативной формой ретиальной артериальной макроаневризмы;

2. Во втором случае макулярный отёк, тромбоз ЦВС ассоциирован с болезнью Вальденстрема.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, а также оптическая когерентная томография, пациентке с подозрением на макроглобулинемию проведён биохимический анализ крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический случай № 1

Пациентка Т., 54 года, обратилась в Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России в октябре

2015 г. с жалобами на снижение зрения левого глаза. В анамнезе – интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза, лазеркоагуляция сетчатки левого глаза по поводу окклюзии верхне-височной ветви ЦВС, макулярного отёка в июне 2014 г. При обращении острота зрения правого глаза – с коррекцией 1,0, левого – 0,65. Левый глаз – передний отрезок без особенностей. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы чёткие, э/д 0,3. В верхнем, височном квадрантах пигментированные коагуляты. По ходу верхне-височной аркады, а также между височными сосудистыми аркадами множественные шунты. В макуле отёк. В проекции шунта между височными аркадами в меридиане 3 ч макроаневризма, массивное отложение твёрдого экссудата в виде кольца с захватом зоны фовеа (рис. 1).

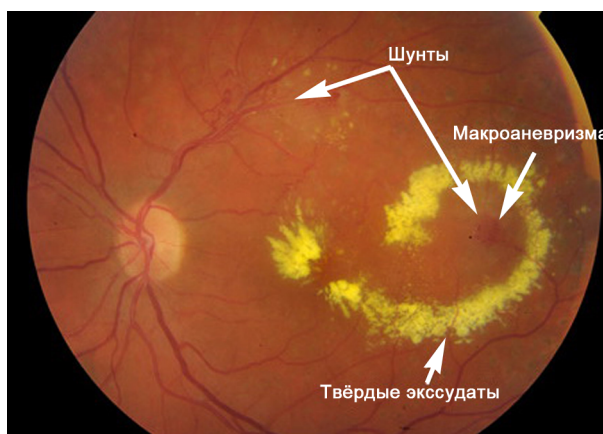


Рис. 1. Фото глазного дна пациентки с макулярным отёком, макроаневризмой и посттромботической ретинопатией

Fig. 1. Photo of fundus of a patient with macular edema, macroaneurysm and post-thrombotic retinopathy

Пациентке проведена прямая лазеркоагуляция ретиальной артериальной макроаневризмы. Через 2 месяца после коагуляции определяется склерозированная макроаневризма шунта между височными аркадами, сохраняются твёрдые экссудаты, незначительный отёк сетчатки. Острота зрения левого глаза с коррекцией 0,8 н.к. (рис. 2).

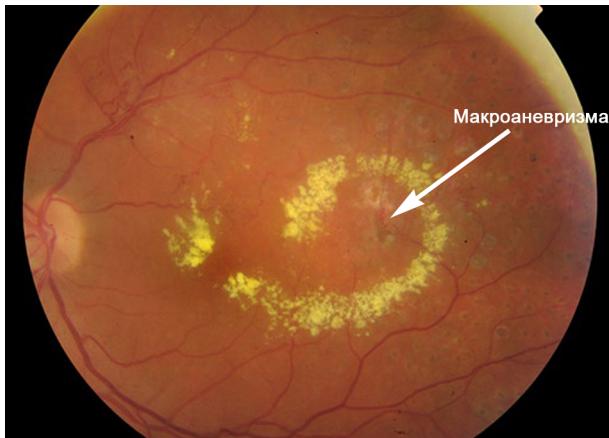


Рис. 2. Фото глазного дна пациентки с макулярным отёком, макроаневризмой и посттромботической ретинопатией через 2 месяца после прямой лазерной коагуляции

Fig. 2. Photo of the fundus of a patient with macular edema, macroaneurysm and post-thrombotic retinopathy 2 months after direct laser coagulation

Через 6 месяцев после прямой лазеркоагуляции макроаневризмы острота зрения с коррекцией составляет 1,0. Глазное дно – макроаневризма, отёк сетчатки, твёрдые экссудаты не офтальмоскопируются (рис. 3).

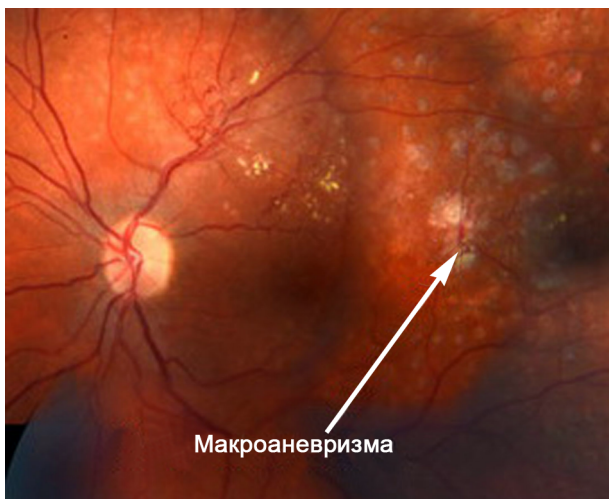


Рис. 3. Фото глазного дна пациентки с макулярным отёком, макроаневризмой и посттромботической ретинопатией через 6 месяцев после прямой лазерной коагуляции

Fig. 3. Photo of the fundus of a patient with macular edema, macroaneurysm and post-thrombotic retinopathy 6 months after direct laser coagulation

Клинический случай № 2

В октябре 2016 г. в Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России поступила пациентка С., 58 лет, с диагнозом: макулярный отёк, подозрение на тромбоз ЦВС OU. Жалобы на резкое снижение зрения правого глаза в августе 2016 г., левого глаза – в октябре 2016 г. Также пациентка активно предъявляла жалобы на слабость, головную боль, головокружение, снижение массы тела. Считает себя больной с 2014 г., когда впервые появилась головная боль. Неоднократно обращалась по этому поводу к врачу. Проходила лечение в неврологическом стационаре с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия.

Тогда же впервые были выявлены изменения в анализах крови: анемия лёгкой степени (гемоглобин) 90 г/л, ускорение СОЭ 76 мм/час, протеинемия – общий белок 92 г/л. При обследовании (фиброскопия, фиброколоноскопия, консультация гинеколога) онкопатологии не выявили. К гематологу не направляли.

При обращении в Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России острота зрения правого глаза 0,08 н.к., левого – 0,025 с корр. 0,06. При осмотре переднего отрезка обращают на себя внимания только радиальные рубцы после кератотомии и помутнения в коре хрусталика.

Глазное дно обоих глаз – ДЗН бледно-розовый, границы чёткие, э/д 0,3 ДД. В макуле выраженный отёк, геморрагии. По ходу сосудистых аркад множественные геморрагии. Вены резко расширены, имеют вид «сосисок». Правый глаз – в нижнем сегменте экссудативная отслойка сетчатки (рис. 4). По данным оптической когерентной томографии (ОСТ) макулярной области обоих глаз – отёк нейросенсорной сетчатки, отслойка нейроэпителия. По лабораторным данным: гемоглобин – 87 г/л, общий белок – 139 г/л, СОЭ – 70 мм/час.

Учитывая общее состояние пациентки, жалобы, данные лабораторных исследований, картину глазного дна, был выставлен диагноз: ретинопатия неясного генеза (возможно обусловленная макроглобулинемией, учитывая результаты анализа крови). Пациентка направлена к гематологу на консультацию для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Поставлен диагноз: макроглобулинемия Вальденстрема с поражением позвоночника (LV, крестцовый канал), впервые выявленная. Пациентка прошла лечение в условиях отделения гематологии. Проведён курс химиотерапии по протоколам российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний – «СР», 5 сеансов плазмафереза. После первого курса химиотерапии пациентка отметила уменьшение гипервискозного синдрома в виде улучшения остроты зрения субъективно, снижения общего белка в крови до 102 г/л. При осмотре глазного дна отмечается уменьшение отёка сетчатки и количества микрогеморрагий.

После второго курса химиотерапии (введение ритуксимаба) пациентка отмечает улучшение общего состояния: прекратились головные боли, головокружение. Острота зрения повысилась с коррекцией до 0,15 на оба глаза. При офтальмоскопии глазного дна отмечается положительная динамика: уменьшение отёка в макулярной области, уменьшение количества геморрагий по сосудистым аркадам (рис. 5).

По данным ОСТ отёк нейросенсорной сетчатки и отслойка нейроэпителия уменьшились.

Рекомендовано наблюдение и лечение основного заболевания у врача-гематолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Макулярный отёк рассматривается как фактор риска значительного снижения остроты зрения и качества жизни пациента независимо от его причины. В настоящее время для лечения макулярного отёка при тромбозе ЦВС активно применяется интравитреальное введение анти-VEGF препаратов. Эффективность этой технологии доказана рядом исследований [1].



Рис. 4. Фото глазного дна пациентки с болезнью Вальденстрема до лечения

Fig. 4. Photo of fundus of a patient with Waldenström disease before treatment

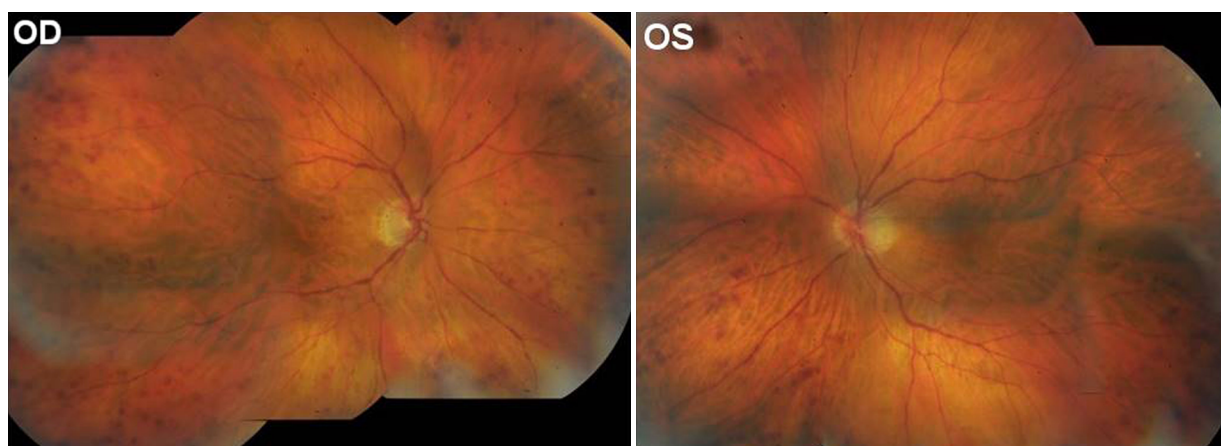


Рис. 5. Фото глазного дна пациентки с болезнью Вальденстрема после второго курса химиотерапии

Fig. 5. Photo of fundus of a patient with Waldenström disease after the second course of chemotherapy

Иногда при проведении анти-VEGF терапии после первоначального улучшения отмечается невосприимчивость к ней, что расценивается как резистентный к анти-VEGF терапии отёк. Однако в данном случае следует исключить другие причины развития макулярного отёка.

Так, довольно часто приходится дифференцировать макулярный отёк при тромбозе ЦВС с макулярным отёком, обусловленным другими глазными или системными заболеваниями.

Из офтальмологических заболеваний наиболее часто имитируют картину макулярного отёка на фоне тромбоза ЦВС экссудативная форма ретинальной артериальной макроаневризмы, ретиноваскулит различной этиологии, иногда интраокулярная лимфома и другие заболевания, которые могут сопровождаться окклюзией вен сетчатки [2].

Причиной развития макулярного отёка может быть экссудативная (хроническая) форма ретинальной артериальной макроаневризмы (часто ретинальные артериальные макроаневризмы сопровождают окклюзированную вену), которая характеризуется, кроме отёка сетчатки, массивным отложением твёрдого экссудата, чаще в виде кольца. Развитие отёка и отложение твёрдого экссудата

в данном случае является результатом повышенной проницаемости стенки макроаневризмы. Выбор метода лечения артериальных ретинальных макроаневризм (лазерное лечение, анти-VEGF терапия, субретинальная хирургия) остаётся на усмотрение хирурга и зависит от локализации макроаневризмы, её осложнений и их длительности [3].

Основным методом лечения экссудативной формы макроаневризмы является её прямая лазеркоагуляция.

В последнее время появились работы, которые изучают действие интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов в лечении ретинальной артериальной макроаневризмы, осложнённой макулярным отёком и кровоизлияниями. Pichi F. et al. (2013), проводили лечение ретинальной артериальной макроаневризмы с геморрагическими и экссудативными осложнениями инъекциями бевацизумаба в течение трёх месяцев. В 94 % случаев макроаневризмы закрывались после двух инъекций, у 100 % пациентов была полная резорбция отёка макулы после третьей инъекции. Механизм действия анти-VEGF терапии до настоящего времени остаётся неизученным [4, 5].

Основным критерием эффективности лечения макроаневризмы является её инволюция, с последующим

разрешением отёка сетчатки и резорбцией твёрдых экссудатов, что приводит к повышению остроты зрения [6].

Поиск причин макулярного отёка в некоторых случаях должен включать междисциплинарный подход и лабораторные исследования для правильного определения его этиологии и тактики ведения таких пациентов. Так, при наличии макулярного отёка и локального статуса, который не совсем укладывается в картину тромбоза ЦВС, необходимо исключить наличие аутоиммунных, инфекционных и других заболеваний, которые могут протекать с явлениями тромбоза ЦВС или её ветвей [7].

Злокачественные опухоли могут вызывать не только местные симптомы, но иногда и проявляться многочисленными неспецифическими реакциями со стороны других органов и систем независимо от характера, локализации и распространённости первичной опухоли. Для описания ретиальной патологии, связанной с системными злокачественными заболеваниями, используется термин «паранеопластические ретинопатии». Паранеопластические ретинопатии могут быть проявлением эндокринной, кожной, сердечно-сосудистой и других форм паранеопластического синдрома и иногда могут трактоваться как самостоятельные заболевания глаз – тромбоз ЦВС, виллиформная макулопатия, меланома хориоидеи и др. [8]. К сожалению, в отечественной литературе данная патология недостаточно освещена.

У 60 % пациентов с болезнью Вальденстрема (относится к парапротеинемическим лейкозам) диагностируется макроглобулинемическая ретинопатия, которую часто принимают за тромбоз ЦВС. Заболевание характеризуется хроническим течением и длительным бессимптомным периодом. Средний возраст впервые заболевших составляет около 60 лет, по данным некоторых авторов мужчины болеют чаще женщин [9, 10]. Обычно пациенты кроме жалоб на снижение зрения отмечают слабость, потливость, утомляемость, артралгии, субфебрилитет, снижение массы тела. У пациентов присутствует усиленная кровоточивость, наиболее типичны кровотечения из слизистых оболочек носа и дёсен [11, 12].

При подозрении на макроглобулинемическую ретинопатию необходимо учитывать результаты анализа крови. Возможно наличие анемии, тромбоцитопении, ускорение СОЭ (хотя в 15 % случаев она не превышала 30 мм/ч), гиперпротеинемии (повышение содержания общего белка), у большинства пациентов повышена концентрация С-реактивного белка. В моче присутствует белок Бенс-Джонса (менее 1 г/сут.). Для уточнения диагноза и определения тактики лечения пациентов необходима консультация врача-гематолога. Это заболевание хорошо поддается лечению на начальных стадиях болезни. Своевременное лечение продляет пациенту жизнь на 10–15 лет.

Поэтому дифференциация этиологии и патогенеза макулярного отёка на этапе диагностики определяет возможность сохранения не только зрительных функций, но в некоторых случаях и жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, макулярный отёк, протекающий на фоне тромбоза ЦВС и её ветвей, имеющий атипичную симптоматику в виде кольцевидного отложения твёрдых экссудатов, экссудативной отслойки сетчатки, наличие

двухстороннего процесса, а также резистентность к анти-VEGF терапии требуют тщательного сбора анамнеза с учётом соматического состояния пациента и наличия иной офтальмологической сосудистой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злобин И.В. *Прогнозирование эффективности ангиогенного лечения макулярного отека, обусловленного окклюзией вен сетчатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М.; 2017.
2. Agarwal A, Pichi F, Invernizzi A, Gupta V. Disease of the year: differential diagnosis of uveitic macular edema. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2019; 27(1): 72-88. doi: 10.1080/09273948.2018.1523437
3. Щуко А.Г., Букина В.В., Юрьева Т.Н., Акуленко М.В., Злобина А.Н. Тактика ведения пациентов с ретиальной артериальной макроаневризмой. *Офтальмохирургия*. 2015; (2): 62-67.
4. Cho HJ, Rhee TK, Kim HS, Han JI, Lee DW, Cho SW, et al. Intravitreal Bevacizumab for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155(5): 898-904. doi: 10.1016/j.ajo.2012.12.003
5. Pichi F, Morara M, Torrazza C, Manzi G, Alkabes M, Balducci N, et al. Intravitreal bevacizumab for macular complications from retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155(2): 287-294.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.07.029
6. Щуко А.Г. (ред.) *Лазерная хирургия сетчатки. Атлас.* Иркутск: Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 2019.
7. Abu El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009; 16(4): 202-218. doi: 10.4103/0974-9233.58423
8. Rahimy E, Sarraf D. Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: evaluation and management. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(5): 430-458. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.09.001
9. Besirli CG, Johnson MW. Immunogammopathy maculopathy associated with Waldenström macroglobulinemia is refractory to conventional interventions for macular edema. *Retin Cases Brief Rep*. 2013; 7(4): 319-324. doi: 10.1097/ICB.0b013e31828ef0dc
10. Xu LT, Courtney RJ, Ehlers JP. Bevacizumab therapy and multimodal ultra-widefield imaging in immunogammopathy maculopathy secondary to Waldenström's macroglobulinemia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015; 46(2): 262-265. doi: 10.3928/23258160-20150213-06
11. Fenicia V, Balestrieri M, Perdicchi A, Maraone G, Recupero SM. Intravitreal injection of Dexamethasone implant in serous macular detachment associated with Waldenström's disease. *Case Rep Ophthalmol*. 2013; 4(2): 64-69. doi: 10.1159/000354066
12. Kim W, Kweon E. Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenström's macroglobulinemia. Images in clinical medicine. *N Engl J Med*. 2016; 374: 73. doi: 10.1056/NEJMcim1501103

REFERENCES

1. Zlobin IV. *Prediction of the efficacy of angiogenic treatment of macular edema due to retinal vein occlusion*. Abstract of Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2017. (In Russ.)
2. Agarwal A, Pichi F, Invernizzi A, Gupta V. Disease of the year: differential diagnosis of uveitic macular edema. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2019; 27(1): 72-88. doi: 10.1080/09273948.2018.1523437
3. Schuko AG, Bukina VV, Iuryeva TN, Akulenko MV, Zlobina AN. Management tactics for patients with retinal arterial macroaneurysm. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015; (2): 62-67. (In Russ.)
4. Cho HJ, Rhee TK, Kim HS, Han JI, Lee DW, Cho SW, et al. Intravitreal Bevacizumab for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155(5): 898-904. doi: 10.1016/j.ajo.2012.12.003
5. Pichi F, Morara M, Torrazza C, Manzi G, Alkabes M, Balducci N, et al. Intravitreal bevacizumab for macular complications

from retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155(2): 287-294.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.07.029

6. Schuko AG (ed.) *Laser retinal surgery. Atlas.* Irkutsk: Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 2019. (In Russ.)

7. Abu El-Asrar AM, Herbot CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009; 16(4): 202-218. doi: 10.4103/0974-9233.58423

8. Rahimy E, Sarraf D. Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: evaluation and management. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58(5): 430-458. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.09.001

9. Besirli CG, Johnson MW. Immunogammopathy maculopathy associated with Waldenström macroglobulinemia is refractory to conventional interventions for macular

edema. *Retin Cases Brief Rep.* 2013; 7(4): 319-324. doi: 10.1097/ICB.0b013e31828ef0dc

10. Xu LT, Courtney RJ, Ehlers JP. Bevacizumab therapy and multimodal ultra-widefield imaging in immunogammopathy maculopathy secondary to Waldenström's macroglobulinemia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015; 46(2): 262-265. doi: 10.3928/23258160-20150213-06

11. Fenicia V, Balestrieri M, Perdicchi A, Maraone G, Recupero SM. Intravitreal injection of Dexamethasone implant in serous macular detachment associated with Waldenström's disease. *Case Rep Ophthalmol.* 2013; 4(2): 64-69. doi: 10.1159/000354066

12. Kim W, Kweon E. Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenström's macroglobulinemia. Images in clinical medicine. *N Engl J Med.* 2016; 374: 73. doi: 10.1056/NEJMim1501103

Сведения об авторах

Щуко Андрей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; заведующий кафедрой офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий кафедрой глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: if@mntk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Букина Вера Васильевна – врач-офтальмолог, кандидат медицинских наук, заведующая 3-м офтальмологическим отделением, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: bukina.viera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5343-0691>

Борисова Анна Валентиновна – врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: anyborisbb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0851-819X>

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Information about the authors

Andrey G. Shchuko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Head of the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: if@mntk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Vera V. Bukina – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Head of the 3rd Ophthalmology Department of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: bukina.viera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5343-0691>

Anna V. Borisova – Ophthalmologist of the 3rd Ophthalmology Department of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: anyborisbb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0851-819X>

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Статья получена: 24.03.2019. Статья принята: 31.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 24.03.2019. Accepted: 31.03.2020. Published: 26.04.2020.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.9

Электросудорожная терапия как корректор некоторых побочных эффектов антипсихотической терапии

Быков Ю.В.¹, Беккер Р.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия); ² Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве (8410501, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, Израиль)

Автор, ответственный за переписку: Беккер Роман Александрович, e-mail: rbekker1@gmail.com

Резюме

Открытие в 1950-х годах первых типичных антипсихотиков революционизировало лечение многих тяжёлых психических заболеваний и создало предпосылки к радикальной гуманизации и деинституционализации психиатрии. Оно также послужило толчком к зарождению новой науки – психофармакологии, и к началу эры широкого применения психофармакотерапии в психиатрии. Однако с применением их было связано множество побочных эффектов, в том числе тяжёлых, таких, как выраженный экстрапирамидный синдром, нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, когнитивные нарушения, злокачественный нейролептический синдром. Это вызвало необходимость в разработке методов коррекции или лечения указанных побочных эффектов.

За последние десятилетия создан ряд новых антипсихотиков, которые причисляют к группе так называемых «атипичных антипсихотиков». Эти препараты обладают улучшенным профилем переносимости и безопасности по сравнению с предыдущим поколением. В частности, они вызывают меньше именно вышеупомянутых побочных эффектов. Тем не менее, проблема коррекции побочных эффектов, возникающих при терапии антипсихотиками, ещё весьма далека от своего разрешения. Части пациентов, испытывающих эти побочные эффекты, не помогают стандартные средства фармакологической их коррекции. Это и вызвало наш интерес к исследованию возможностей применения электросудорожной терапии (ЭСТ) для коррекции ряда побочных эффектов, возникающих при терапии антипсихотиками. В данной статье мы рассматриваем доказательную базу по эффективности и безопасности применения ЭСТ в качестве корректора тех или иных побочных эффектов, возникающих при терапии антипсихотиками.

Ключевые слова: антипсихотик, экстрапирамидный синдром, нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, акатизия, лекарственный паркинсонизм, когнитивные нарушения, электросудорожная терапия

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Электросудорожная терапия как корректор некоторых побочных эффектов антипсихотической терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 55-82. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.9

Electroconvulsive Therapy as a Corrector for Certain Side Effects of Antipsychotic Therapy

Bykov Yu.V.¹, Bekker R.A.²

¹ Stavropol State Medical University (Mira str. 310, Stavropol 355017, Russian Federation); ² Ben-Gurion University of the Negev (bulv. Ben-Gurion Beer-Sheva 8410501, Israel)

Corresponding author: Roman A. Bekker, e-mail: rbekker1@gmail.com

Abstract

The discovery of the first typical antipsychotics in the 1950s had revolutionized the treatment of many severe mental illnesses. This discovery opened the door for radical humanization and deinstitutionalization of the whole psychiatry. It also served as an impetus for the emergence of a new science, called psychopharmacology. This signaled the beginning of an era of widespread use of psychopharmacotherapy in psychiatry. However, the use of typical antipsychotics has been associated with many side effects, including severe ones, such as severe extrapyramidal syndrome, neuroleptic-induced deficit syndrome, cognitive impairment, and neuroleptic malignant syndrome. This necessitated the development of methods for correction or treatment of such side effects.

Over the past decades, a number of new antipsychotics have been synthesised and approved for clinical use. Those new drugs are considered to belong to the group of so-called «atypical antipsychotics». This group, as a whole, has an improved tolerance and safety profile compared to older, conventional antipsychotics. In particular, these new drugs less often cause exactly the aforementioned side effects. Nevertheless, the problem of antipsychotic side effects and their correction is still far from being resolved. Some patients experiencing certain side effects from antipsychotic therapy do not get adequate relief from the standard pharmacological correction of those side effects.

This fact stimulated our interest in the study of the possibilities of using electroconvulsive therapy as an alternative or adjuvant method for the correction of some side effects that can arise during antipsychotic therapy. In this article, we thoroughly discuss the existing evidence base regarding the effectiveness and safety of the use of electroconvulsive therapy as a corrector for certain side effects that can occur during antipsychotic therapy.

Key words: antipsychotic, extrapyramidal syndrome, neuroleptic-induced deficit syndrome, akathisia, drug-induced parkinsonism, cognitive impairment, electroconvulsive therapy

For citation: Bykov Yu.V., Bekker R.A. Electroconvulsive therapy as a corrector for certain side effects of antipsychotic therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 55-82. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.9

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Электросудорожная терапия (ЭСТ), которая была впервые предложена профессором Уго Черлетти и его учеником и ассистентом Лючио Бини в 1938 г. в качестве более безопасной и более гуманной альтернативы для изобретённой ранее Ласло Медуной «коразоловой судорожной терапии», стала, наряду с изобретённой Манфредом Закелем инсулинокоматозной терапией и с предложенной Юлиусом Вагнер-Яурегом пиротерапией (первоначально – маляриотерапией, затем сульфозинотерапией), а также наряду с лечением пролонгированным сном по Якобу Клоэзи, одним из исторически первых действительно эффективных методов биологической терапии целого ряда тяжёлых психических, неврологических и наркологических заболеваний [1].

До открытия Жаном Деле и Пьером Деникером специфического антипсихотического эффекта хлорпромазина (аминазина), ставшего исторически первым известным антипсихотиком, и до начавшейся именно после этого открытия эры широкого применения психофармакотерапии в психиатрии, ЭСТ, инсулиновые комы, пиротерапия и лечение пролонгированным сном были, по существу, единственными доступными в то время методами биологической терапии в психиатрии [1].

С технической точки зрения сама процедура ЭСТ представляет собой вызывание генерализованного судорожного припадка с помощью импульсной электрической стимуляции одного или обоих полушарий головного мозга. По сей день, спустя 82 года после открытия У. Черлетти и Л. Бини, ЭСТ остаётся весьма ценным терапевтическим методом, широко используемым в повседневной клинической практике в психиатрии и неврологии [1, 2].

В психиатрии ЭСТ сегодня используется прежде всего при лечении больших депрессивных эпизодов, как в рамках униполярного большого депрессивного расстройства, так и в рамках биполярного аффективного расстройства и других аффективных расстройств, особенно при психотической или меланхолической форме депрессии, при отказе от еды и/или питья, при выраженной суицидальности, или при полной или частичной резистентности депрессии к антидепрессантам и другим психотропным препаратам, либо при непереносимости или плохой переносимости психотропных препаратов (то есть при так называемой терапевтически резистентной депрессии), а также при лечении острых кататонических состояний различного генеза, особенно при так называемой фебрильной кататонии (она же злокачественная кататония) [3, 4, 5].

Несколько реже ЭСТ в психиатрии сегодня используется для лечения острых маниакальных или смешанных эпизодов в рамках биполярного аффективного расстрой-

ства или других аффективных расстройств, для лечения различных острых и хронических расстройств психотического спектра, в том числе для лечения шизофрении и шизоаффективного расстройства (прежде всего при полной или частичной резистентности к антипсихотикам и/или при непереносимости или плохой переносимости антипсихотиков, то есть при так называемой терапевтически резистентной шизофрении), и для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, особенно, опять-таки, при резистентности симптоматики этого расстройства к стандартному медикаментозному лечению [3, 4, 5].

В неврологии ЭСТ ныне используется для лечения болезни Паркинсона и других заболеваний, протекающих с паркинсоноподобной симптоматикой, в частности, деменции телец Леви, особенно для купирования акинетических кризов, а также для лечения резистентных форм эпилепсии, особенно для обрыва резистентного эпилептического статуса, и для лечения некоторых хронических болевых синдромов [6].

В наркологии ЭСТ сегодня используется, наряду с психотропными лекарствами и психотерапией, в качестве адъювантного средства для стабилизации ремиссии, купирования постабстинентной депрессии, уменьшения выраженности патологического влечения к психоактивным веществам и снижения вероятности рецидивов их употребления при различных химических зависимостях, в том числе при опиоидной зависимости [6] и при алкогольной зависимости [7, 8, 9].

Весьма важно то, что при применении ЭСТ терапевтический эффект обычно наступает быстрее, чем при лекарственной терапии. Кроме того, эффект от ЭСТ может наблюдаться – и часто наблюдается – также при полной или частичной резистентности к стандартной лекарственной терапии. Это положение справедливо для применения ЭСТ как в психиатрии, так и в неврологии и в наркологии. Именно это позволяет применять ЭСТ в urgentных ситуациях, когда необходимость достижения быстрого клинического улучшения диктуется интересами спасения жизни и здоровья пациента, или социальными показаниями (например, риском потери работы или прекращения учёбы из-за депрессии, психоза и т. п.) или личными предпочтениями пациента, а также при состояниях, резистентных к стандартной лекарственной терапии [6, 10, 11].

Документированы также редкие случаи успешного использования ЭСТ в некоторых областях соматической медицины. Так, в частности, в литературе описаны редкие интересные случаи, в которых хроническая фибрилляция предсердий не поддавалась ни применению антиаритмических препаратов, ни электрической кардиоверсии. Однако после курса ЭСТ у этих пациентов наблюдалось восстановление нормального сердечного ритма. Это явление приписали хорошо известному вегетостабилизи-

рующему воздействию ЭСТ, в частности, уменьшению после курса ЭСТ симпатической стимуляции миокарда со стороны ЦНС. Описаны также случаи, в которых хроническая ортостатическая гипотензия или ортостатическая тахикардия и другие признаки соматоформной вегетативной дисфункции или вегетативной дисфункции, вызванной другими причинами, не поддавались стандартной терапии, а после курса ЭСТ наступало значительное улучшение. Описано положительное воздействие ЭСТ и на некоторые нейроэндокринные нарушения [12].

Таким образом, ЭСТ обладает весьма широким спектром психотропных и нейротропных эффектов – антидепрессивным, антиманиакальным, нормотимическим, антипсихотическим, антикататоническим, антиобсессивным, анальгетическим, противосудорожным, антипаркинсоническим, антиапатизивным, антидискинетическим, антиаритмическим, вегетостабилизирующим [12].

Столь широкий спектр клинически наблюдаемых психотропных и нейротропных эффектов ЭСТ, а также то, что нам сегодня известно о нейробиологических механизмах её лечебного действия, заставляет предполагать, что ЭСТ также может быть эффективным средством коррекции некоторых побочных эффектов, вызываемых применением психотропных лекарств, и прежде всего – некоторых побочных эффектов, вызываемых именно приёмом антипсихотиков. С другой же стороны, то, что нам сегодня известно о спектре клинической эффективности ЭСТ и о нейробиологических механизмах её терапевтического действия, также заставляет априорно предположить, что ЭСТ в принципе не может быть способной положительно влиять на любые побочные эффекты, которые могут возникнуть при применении антипсихотиков, а только лишь на некоторые из них.

Ниже мы обсудим историческую эволюцию антипсихотиков от хлорпромазина к современным препаратам. Затем мы покажем, почему применение ЭСТ в качестве корректора некоторых побочных эффектов, вызываемых антипсихотиками, всё ещё актуально на современном этапе, несмотря на доступность в наше время различных методов фармакологической коррекции этих побочных эффектов, и на доступность современных антипсихотиков, обладающих более низким уровнем некоторых побочных эффектов и улучшенными профилями переносимости и безопасности [12].

ЭВОЛЮЦИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

Открытие Жаном Деле и Пьером Деникером в 1950-х годах специфического антипсихотического действия хлорпромазина, который позднее стал родоначальником целого класса антипсихотиков, быстро привело к настоящей революции в лечении многих психических заболеваний, в том числе тяжёлых и инвалидизирующих, считавшихся до этого открытия не просто неизлечимыми, а принципиально недоступными какому-либо терапевтическому воздействию (даже симптоматическому облегчению). Кроме того, это открытие также создало предпосылки для радикальной гуманизации и деинституционализации в психиатрии. Оно способствовало зарождению новой науки – психофармакологии. Именно с хлорпромазина началась эра широкого применения психотропных препаратов в психиатрии [13, 14].

Однако антипсихотики первого поколения, названные впоследствии «типичными антипсихотиками», обладали

целым рядом специфических побочных эффектов, нередко тяжёлых, инвалидизирующих или даже опасных для жизни пациентов. К таким специфическим побочным эффектам, свойственным в разной степени всему классу антипсихотиков, относится, например, так называемый экстрапирамидный синдром, который может проявляться острыми дистониями или острыми дискинезиями, лекарственным паркинсонизмом, акатизией, поздними дистониями или поздними дискинезиями, нейролептик-индуцированной кататонией и самой тяжёлой её формой – злокачественным нейролептическим синдромом [13].

Другими хорошо известными побочными эффектами, также в разной степени свойственными всем антипсихотикам как классу, являются нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, по своим симптомам очень напоминающий негативную симптоматику шизофрении, нейролептик-индуцированные когнитивные нарушения, нейролептические депрессии, первичная нейролептическая дисфория, повышение уровня пролактина в плазме крови (гиперпролактинемия) [13, 15, 16].

С целью добиться уменьшения именно вышеупомянутых побочных эффектов, которые в разной степени свойственны всем антипсихотикам как классу, были созданы и внедрены в клиническую практику так называемые антипсихотики второго поколения, или атипичные антипсихотики. Первым представителем этого подкласса антипсихотиков был рисперидон [13, 15, 16].

Задача уменьшения частоты возникновения и тяжести проявлений таких побочных эффектов от терапии антипсихотиками, как экстрапирамидный синдром, нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, нейролептические депрессии, нейролептик-индуцированные когнитивные нарушения, действительно была во многом решена с созданием атипичных антипсихотиков, таких, как рисперидон, оланзапин, кветиапин. Это позволило значительно улучшить социальное, эмоциональное и когнитивное функционирование и качество жизни пациентов с различными расстройствами психотического спектра, прежде всего с шизофренией, и повысить их приверженность к терапии (комплаентность). Это также позволило значительно уменьшить степень социальной стигматизации и дискриминации пациентов с указанными расстройствами, так как их стигматизация и дискриминация отчасти связана либо с видимыми проявлениями побочных эффектов от терапии антипсихотиками (в том числе с видимыми проявлениями экстрапирамидного синдрома), либо с недостаточной эффективностью или полной неэффективностью терапии антипсихотиками, либо с недостаточной комплаентностью или полной некомплаентностью к терапии [14, 17].

Однако, несмотря на то, что антипсихотики второго поколения, по сравнению с предыдущим поколением, действительно характеризуются меньшим риском возникновения экстрапирамидного синдрома, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома, нейролептических депрессий, нейролептик-индуцированных когнитивных нарушений, достаточно быстро обнаружилось, что эти препараты зато обладают более высоким, по сравнению со многими антипсихотиками первого поколения, риском возникновения неблагоприятных метаболических побочных эффектов, таких, как нарушение толерантности к глюкозе, развитие инсулинорезистентности тканей, прибавка массы тела вплоть

до ожирения, гиперхолестеринемия, дислипидемия, развитие сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как атеросклероз сосудов, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Весь этот симптомокомплекс ныне известен под названием метаболического синдрома [17, 18].

Это вызвало необходимость в создании так называемых антипсихотиков третьего поколения. Эти препараты, сохраняя все преимущества антипсихотиков второго поколения перед препаратами первого поколения в плане меньшего риска возникновения экстрапирамидного синдрома, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома, нейролептических депрессий, нейролептик-индуцированных когнитивных нарушений, в то же время обладают и меньшим риском развития метаболических побочных эффектов, свойственных антипсихотикам второго поколения. К третьему поколению антипсихотиков относят, в частности, такие препараты, как зипрасидон, луразидон, арипипразол, брекспипразол, карипразин, азенапин [15, 16, 19].

Кроме уже упоминавшихся нами ранее побочных эффектов, различные антипсихотики в разной степени также могут вызывать сонливость и седацию, антихолинергические побочные эффекты (в диапазоне от сухости во рту, мидриаза, пареза аккомодации глаз, запоров, задержки мочи, ночных кошмаров, галлюцинаций, нарушений памяти, до паралитической острой кишечной непроходимости или холинолитического делирия), ортостатическую гипотензию и/или ортостатическую тахикардию, снижение судорожного порога, изменения интервала QT на электрокардиограмме, сердечные аритмии, в том числе пируэтную желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, а также синдром внезапной сердечной смерти [15, 16, 20].

Менее распространёнными – и непредсказуемыми – побочными эффектами при лечении антипсихотиками любых поколений являются аллергические реакции (в диапазоне от кожного зуда и сыпи, до токсического буллёзного эпидермолиза (синдрома Лайелла) или анафилактического шока), проявления гепатотоксичности (холестатическая желтуха, токсический лекарственный гепатит и даже молниеносный острый гепатонекроз), проявления гематотоксичности (лейкопения, агранулоцитоз) [15, 16, 20].

За последние десятилетия было создано и выведено на мировой фармацевтический рынок более 20 новых антипсихотиков. Это позволило значительно улучшить функционирование и качество жизни пациентов с шизофренией и другими психическими расстройствами, и сдвинуть в более благоприятную для пациента сторону соотношение «риск/польза» от лечения антипсихотиками. На сегодняшний день антипсихотики, как класс, и прежде всего препараты второго и третьего поколений, остаются одной из основных групп психотропных препаратов, применяемых для лечения различных психических заболеваний, прежде всего шизофрении и других расстройств психотического спектра [14, 19].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В НАШИ ДНИ

Несмотря на успехи в расширении доступного специалистам арсенала антипсихотиков и в уменьшении

частоты возникновения и тяжести проявлений некоторых побочных эффектов, возникающих при лечении антипсихотиками (например, экстрапирамидного синдрома, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома, нейролептических депрессий, нейролептик-индуцированных когнитивных нарушений, или метаболических побочных эффектов) – успехи, связанные именно с созданием и внедрением в клиническую практику антипсихотиков второго и третьего поколений – проблема частого возникновения различных побочных эффектов при лечении антипсихотиками продолжает оставаться весьма острой проблемой современной психиатрии [15, 16, 20].

Между тем хорошо известно, что из-за частого возникновения тех или иных побочных эффектов при лечении антипсихотиками, пациенты с различными психическими заболеваниями, прежде всего с шизофренией и другими расстройствами психотического спектра, нередко либо полностью прекращают или прерывают лечение, либо не в полной мере соблюдают режим их приёма и предписанные врачом дозы лекарств. Это может привести – и часто приводит – к рецидивам тех психических расстройств, по поводу которых изначально и были назначены антипсихотики. В свою очередь, это может привести к потере работы, к прерыванию или прекращению учёбы, к потере жилья, к многообразным семейным и социальным проблемам, к повышению риска агрессивного, аутоагрессивного или суицидального поведения и риска успешных, завершённых суицидов [21, 22].

Кроме того, повторные рецидивы психоза ухудшают и утяжеляют течение расстройств психотического спектра, ускоряют их прогрессирование, способствуют развитию резистентности к лекарствам, нарастанию выраженности негативной симптоматики, обладают кумулятивной когнитивной токсичностью (способствуют нарастанию выраженности специфических когнитивных нарушений) [21, 22].

В свете всего вышесказанного, эффективная профилактика ряда побочных эффектов, часто возникающих при лечении антипсихотиками, а также своевременная и эффективная коррекция этих побочных эффектов в случае их возникновения, имеют очень важное значение для улучшения психического и соматического состояния пациентов с различными психическими заболеваниями, повышения их комплаентности (приверженности) к лечению, улучшения общего качества их жизни, их социальной адаптированности, трудоспособности и, вероятно, также для улучшения долгосрочного прогноза заболевания и конечного результата лечения [23, 24].

Для коррекции некоторых побочных эффектов, часто возникающих при лечении антипсихотиками, разработаны или предлагаются разными авторами различные фармакологические подходы. Так, например, для коррекции экстрапирамидного синдрома и акатизии обычно предлагаются такие методы, как снижение, по возможности, дозы антипсихотика или замена его на антипсихотик с меньшим потенциалом вызывания именно этого побочного эффекта, и/или добавление антихолинергических корректоров (тригексифенидил, бипериден и др.), липофильных β-блокаторов (например, пропранолола), бензодиазепиновых транквилизаторов и т. д. Для коррекции метаболических побочных эффектов, кроме снижения дозы антипсихотика или замены его на препарат с меньшим потенциалом вызывания

метаболических осложнений, а также диеты и физических упражнений, предложены такие методы, как адъювантное применение метформина, флуоксетина, налтрексона, бупропиона и т. д. [25].

Аналогично, для коррекции гиперпролактинемии, кроме снижения дозы антипсихотика или его замены на препарат с меньшим потенциалом вызывания именно этого побочного эффекта, предложено осторожное адъювантное применение D_2 дофаминергических агонистов (например, каберголина или бромокriptина). Для коррекции проблем с интервалом QT на электрокардиограмме предложено адъювантное назначение препаратов калия и магния. А для коррекции ортостатической гипотензии и тахикардии, кроме снижения дозы антипсихотика или его замены на препарат с меньшей α_1 адреноблокирующей активностью, предложены такие, например, методы, как увеличение потребления воды и поваренной соли, адъювантное применение синтетического минералокортикоида флудрокортизона, α_1 адренергических агонистов мидодрина или фенилэфрина и т. п. [13].

Однако, несмотря на все усилия специалистов, занимающихся лечением психических заболеваний, применение вышеописанных методов фармакологической коррекции побочных эффектов, вызванных лечением антипсихотиками, достаточно часто оказывается либо совершенно неэффективным, либо недостаточно эффективным, даже в комбинациях. Часть пациентов плохо переносит или совсем не переносит те лекарства, которые предлагаются в качестве фармакологических корректоров тех или иных побочных эффектов, вызванных лечением антипсихотиками, и получает от этих лекарств, в свою очередь, выраженные побочные эффекты [25].

Кроме того, занявшись фармакологической коррекцией побочных эффектов, вызванных лечением антипсихотиками, на каком-то этапе мы можем обнаружить для себя, что для успешной коррекции или хотя бы снижения до терпимого уровня всех проявлений, скажем, экстрапирамидного синдрома и акатизии, какому-то конкретному пациенту требуется применение, кроме собственно антипсихотика, ещё трёх препаратов, а для уменьшения прожорливости, предотвращения прибавки массы тела и снижения риска развития ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома – ещё двух. Это не только нерационально, но и создаёт большой риск путаницы в приёме лекарств пациентом, риск снижения комплаентности к лечению антипсихотиками и сопутствующими корректорами, риск нежелательных межлекарственных взаимодействий, аллергических реакций, а также риск возникновения дополнительных побочных эффектов, уже не от самого антипсихотика, а от препаратов, назначенных в качестве корректоров тех или иных побочных эффектов, вызванных лечением антипсихотиками [25].

Всё вышесказанное вызвало у специалистов интерес к поиску альтернативных или адъювантных нефармакологических методов коррекции побочных эффектов, которые могут возникнуть при лечении антипсихотиками. Как мы уже упоминали выше, одним из давно и хорошо известных методов коррекции некоторых (но не всех и не любых!) побочных эффектов, часто возникающих при лечении антипсихотиками, является одновременное, параллельное с приёмом антипсихотиков, применение ЭСТ [11].

Ниже мы проанализируем и обсудим имеющуюся на сегодняшний день доказательную базу для применения ЭСТ именно в качестве корректора некоторых побочных эффектов, часто возникающих при лечении антипсихотиками.

ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ КАК КОРРЕКТОР ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Лекарственный паркинсонизм

Сегодня мы знаем, что лекарственный паркинсонизм – вторая по частоте встречаемости, после болезни Паркинсона, причина возникновения паркинсонической симптоматики у пожилых людей, и первая по частоте встречаемости причина развития такой симптоматики у молодых людей. Причиной развития лекарственного паркинсонизма чаще всего бывает применение именно антипсихотиков, реже – применение других лекарственных препаратов с прямой или косвенной антидофаминергической активностью (например, метоклопрамида, циннаризина, прометазина, гидроксизина, резерпина, метилдофы, амоксапина и некоторых других антидепрессантов, прокаидамида и др.) [12].

Точные эпидемиологические данные о распространённости лекарственного паркинсонизма в популяции в настоящее время отсутствуют. Связано это с тем, что прицельному выявлению данной патологии нередко либо вообще не уделяется достаточного внимания, либо степень её тяжести недооценивается. О том, что проявления лекарственного паркинсонизма способны вызывать далеко не только антипсихотики, но и некоторые другие препараты, в том числе – препараты, часто принимаемые именно пожилыми людьми – осведомлены не все врачи. Недостаточная выявляемость лекарственного паркинсонизма, а также игнорирование или недооценка степени тяжести имеющегося лекарственного паркинсонизма нередко имеют место даже в отношении тех пациентов, которые получают препараты, заведомо способные вызывать выраженные проявления паркинсонизма (например, высокие дозы антипсихотиков) [12].

Кроме того, у пожилых пациентов, принимающих лекарства, потенциально способные вызывать лекарственный паркинсонизм, эту патологию нередко неправильно диагностируют как болезнь Паркинсона, как деменцию телец Леви, или как «сосудистый/атеросклеротический паркинсонизм». Аналогичным образом, у молодых пациентов, принимающих эти же лекарства, но имеющих отягощённый наркологический анамнез, или какие-либо токсические или органические поражения ЦНС, проявления лекарственного паркинсонизма нередко неправильно диагностируют как «последствия злоупотребления психоактивными веществами», или как «марганцевую энцефалопатию», «последствия отравления марганцем», или как «последствия органического поражения ЦНС» [12].

Традиционно принято считать, что клиническая симптоматика лекарственного паркинсонизма обычно характеризуется двусторонней, симметричной паркинсонической симптоматикой (в отличие от истинной болезни Паркинсона, для которой характерна асимметрия клинических проявлений паркинсонизма – на одной половине тела тремор, гипертонус мышц и мышечная ригидность выражены больше, на другой – меньше). Однако на самом

деле у 30–50 % пациентов с лекарственным паркинсонизмом наблюдается асимметричный паркинсонизм и/или асимметрия тремора. Поэтому асимметричность проявлений паркинсонизма или тремора сами по себе не должны служить единственным критерием для того, чтобы отвергнуть диагноз лекарственного паркинсонизма в пользу, например, болезни Паркинсона [12].

С другой же стороны, подобная асимметрия проявлений паркинсонизма или тремора при достоверно установленном диагнозе лекарственного паркинсонизма может служить указанием на некую скрытую, ранее не выявленную, органическую патологию ЦНС, которая и обуславливает эту асимметрию, или же может указывать на возможность развития у этого пациента в будущем истинной болезни Паркинсона. Поэтому такая асимметрия проявлений паркинсонизма или тремора при лекарственном паркинсонизме всегда должна настораживать врача и должна служить поводом для тщательного неврологического, медико-генетического и нейровизуализационного обследования пациента, в целях выявления или исключения органической патологии ЦНС и определения генетического риска развития болезни Паркинсона [12].

Также для лекарственного паркинсонизма в среднем характерны более выраженная брадикинезия, более выраженный гипертонус мышц и более выраженная мышечная ригидность, чем у пациентов с болезнью Паркинсона со сходной на первый взгляд степенью тяжести клинических проявлений паркинсонизма (сходной степенью выраженности тремора). Однако это тоже не может служить дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим надёжно отличить лекарственный паркинсонизм от, например, болезни Паркинсона. Единственным надёжным критерием, позволяющим достоверно отличить лекарственный паркинсонизм от паркинсонизма, вызванного какими-либо другими причинами (например, от болезни Паркинсона), является обратимость (обычно – полная, реже – частичная) проявлений паркинсонизма через некоторое время после отмены лекарственного препарата, предположительно вызвавшего развитие симптомов паркинсонизма [12].

При оценке состояния пациентов следует также иметь в виду, что во многих случаях проявления лекарственного паркинсонизма после отмены или прекращения приёма антипсихотиков или других лекарств, способных вызывать лекарственный паркинсонизм, уменьшаются или исчезают далеко не сразу после выведения остатков лекарственного препарата из организма. Обычные сроки для исчезновения или значительного уменьшения проявлений лекарственного паркинсонизма после отмены обычных, не пролонгированных форм антипсихотиков измеряются несколькими днями или, реже, несколькими неделями, а после отмены пролонгированных форм антипсихотиков – несколькими неделями или несколькими месяцами, в зависимости от дозы пролонгированного антипсихотика, от длительности его применения и от его периода полувыведения [25, 26, 27].

Однако в литературе описаны случаи затяжного (до 6 месяцев) течения лекарственного паркинсонизма даже после отмены обычных, не пролонгированных пероральных форм антипсихотиков, особенно у пожилых пациентов, у пациентов с депрессивными расстройствами, и у пациентов с предшествовавшими до назначения антипсихотиков органическими поражениями ЦНС, спо-

собными ухудшать переносимость антипсихотиков и усиливать проявления экстрапирамидного синдрома при их применении. Подобные случаи «затяжного течения лекарственного паркинсонизма» после отмены антипсихотика всегда требуют тщательного сбора анамнеза и тщательного неврологического и нейровизуализационного обследования пациента для исключения или подтверждения наличия органической патологии ЦНС (например, последствий перенесённой черепно-мозговой травмы, инсульта или энцефалита), которая может обуславливать или усугублять паркинсоническую симптоматику, а также для исключения или подтверждения таких альтернативных диагнозов, как болезнь Паркинсона, деменция телец Леви или сосудистый паркинсонизм [13, 26, 27].

Вместе с тем, в подобных сомнительных случаях, при отсутствии достоверных анамнестических, клинических и нейровизуализационных данных в пользу иной этиологии паркинсонизма, также не следует и спешить ставить диагноз болезни Паркинсона, деменции телец Леви, или диагноз сосудистого, постэнцефалитического, посттравматического или какого-либо другого симптоматического паркинсонизма. Вся наблюдаемая паркинсоническая симптоматика, если она длится менее 6 месяцев после отмены антипсихотика и затем спонтанно проходит, может быть обусловлена вышеописанным «затяжным течением лекарственного паркинсонизма» [13, 26, 27].

Эффективность и безопасность ЭСТ при купировании лекарственного паркинсонизма

В 1994 году были опубликованы данные открытого проспективного исследования, посвящённого изучению эффективности и безопасности применения ЭСТ для купирования симптомов лекарственного паркинсонизма, возникающих на фоне лечения антипсихотиками у пациентов с шизофренией. В это исследование вошли 35 пациентов с шизофренией, у которых на фоне приёма антипсихотиков развились выраженные проявления лекарственного паркинсонизма, не устранявшиеся или в недостаточной мере устранявшиеся применением стандартных средств коррекции этого побочного эффекта (холинолитических корректоров типа тригексифенидила, биперидена, бензтропина, а также амантадина и др.). Всем этим пациентам был назначен курс ЭСТ с двусторонним наложением электродов, на фоне продолжения приёма антипсихотиков и корректоров [28].

У всех 35 вошедших в это исследование пациентов в ходе курса ЭСТ и в первые недели после него была отмечена значительная регрессия симптомов лекарственного паркинсонизма. Улучшение двигательных функций пациентов развёртывалось по ходу курса ЭСТ от сеанса к сеансу, вплоть до полного исчезновения симптомов лекарственного паркинсонизма. Только у 2 из 35 участников исследования после окончания курса ЭСТ сохранялся небольшой тремор рук. Этот тремор авторы цитируемого нами исследования расценили не как проявление лекарственного паркинсонизма, а как лёгкую форму поздней дискинезии [28].

Авторы данного исследования сделали вывод, что, по аналогии с давно установленной эффективностью и безопасностью ЭСТ при лечении болезни Паркинсона и других неврологических заболеваний, протекающих с паркинсонической симптоматикой, применение ЭСТ также может быть эффективным и безопасным средством

коррекции проявлений лекарственного паркинсонизма, возникающих на фоне лечения антипсихотиками, в том числе и в тех случаях, когда стандартные средства фармакологической коррекции этого побочного эффекта оказались неэффективными или недостаточно эффективными, либо плохо переносятся пациентом [28].

Как известно, клозапин является единственным антипсихотиком, практически никогда не вызывающим симптомов лекарственного паркинсонизма или каких-либо других проявлений экстрапирамидного синдрома (кроме, может быть, акатизии) во всём диапазоне клинически применяемых доз. Все остальные антипсихотики, включая самые современные препараты из второго и третьего поколений, и даже «наименее экстрапирамидный» из них кветиапин, в различной степени склонны к вызыванию этих побочных эффектов, особенно при высоких дозах, когда атипичные антипсихотики утрачивают свою «атипичность». По этой причине достаточно давно было предложено переводить пациентов с шизофренией или с другими расстройствами психотического спектра, которые испытывают выраженные симптомы лекарственного паркинсонизма или иные выраженные проявления экстрапирамидного синдрома при применении других антипсихотиков, в том числе при применении современных препаратов второго и третьего поколений, именно на клозапин [29].

По этой же причине (наименьший потенциал вызывания экстрапирамидного синдрома) именно малые дозы клозапина или кветиапина считаются единственными безопасными антипсихотиками для лечения психозов, возникающих на фоне болезни Паркинсона или деменции телец Леви (и являются единственными антипсихотиками, официально утверждёнными FDA для этой цели) [29].

В то же время именно клозапин по сей день остаётся абсолютным чемпионом по антипсихотической активности, и «золотым стандартом» лечения тяжёлых и резистентных психозов. Однако значительная часть пациентов с тяжёлыми и резистентными психозами вообще не реагирует или в недостаточной степени реагирует даже на монотерапию клозапином. Это вызывает необходимость в поиске методов потенцирования (аугментации) антипсихотического эффекта клозапина и преодоления полной или частичной резистентности к нему в подобных случаях. Одним из таких методов потенцирования антипсихотического действия клозапина и преодоления полной или частичной резистентности к нему – методов, имеющих доказанную эффективность и безопасность – как раз и является комбинирование клозапина с ЭСТ [29].

С другой же стороны, значительная часть пациентов с психозами, которые были переведены на монотерапию клозапином не из-за полной или частичной резистентности к другим антипсихотикам, а из-за развития при лечении другими антипсихотиками тяжёлых проявлений лекарственного паркинсонизма или вообще экстрапирамидного синдрома (например, акатизии, поздних дискинезий), не получают достаточного облегчения всей имеющейся экстрапирамидной симптоматики (паркинсонической, акатизивной, дискинетической) от одного лишь перевода на монотерапию клозапином [29].

Дело в том, что вызванная предшествующим применением других антипсихотиков (до перевода на монотерапию клозапином) экстрапирамидная симптоматика

порой бывает весьма стойкой во времени (как в случае «затяжного течения лекарственного паркинсонизма»), и довольно часто даже бывает необратимой или трудно обратимой (как в случае поздних дискинезий или, например, поздней акатизии). Это вызывает необходимость в применении, наряду с переводом на монотерапию клозапином, каких-либо дополнительных средств для коррекции этих стойких, длительное время сохраняющихся и после перевода на клозапин, проявлений экстрапирамидного синдрома [29].

Опять-таки, одним из весьма эффективных и безопасных методов для коррекции вышеуказанных стойких проявлений экстрапирамидного синдрома (в том числе для коррекции «затяжного лекарственного паркинсонизма», длительно сохраняющегося и после перевода на клозапин), является комбинирование клозапина с применением ЭСТ [29].

Полное отсутствие антипсихотического эффекта или недостаточная эффективность в отношении симптомов психоза, при одновременном сохранении на прежнем уровне или даже иногда ухудшении паркинсонической симптоматики (несмотря на очень низкий потенциал вызывания экстрапирамидного синдрома у клозапина и у кветиапина) нередко наблюдается и при лечении клозапином или кветиапином психозов на фоне болезни Паркинсона или деменции телец Леви. Ухудшение паркинсонической симптоматики также бывает связано с тем, что в качестве первоочередной меры, которую следует предпринять при возникновении симптомов психоза на фоне болезни Паркинсона или деменции телец Леви, обычно рассматривается снижение дозы леводопы и/или снижение дозы других дофаминергических агентов, и только при неэффективности или недостаточной эффективности этой меры – добавление малых доз клозапина или кветиапина [29].

С другой же стороны, сохранение в этой ситуации доз дофаминергических агентов на прежнем уровне, или даже их увеличение с целью уменьшения паркинсонической симптоматики – может усугублять психоз, развившийся на фоне прогрессирования болезни Паркинсона или деменции телец Леви, или мешать его лечению, ослаблять антипсихотическое действие клозапина или кветиапина [29].

Успешно выйти из этой трудной терапевтической дилеммы, часто возникающей при лечении психозов на фоне болезни Паркинсона или деменции телец Леви, пройдя в узком коридоре между Сциллой усиления проявлений психоза и Харибдой ухудшения симптомов паркинсонизма, и во многих случаях избежать необходимости в снижении доз леводопы и других дофаминергических препаратов, нередко помогает, опять-таки, комбинирование клозапина или кветиапина с применением ЭСТ. При этом важно, что ЭСТ не только усиливает антипсихотическое действие клозапина или кветиапина, но также одновременно уменьшает паркинсоническую и депрессивную симптоматику [29].

В 2006 г. был описан любопытный клинический случай, в котором назначение небольшой дозы оланзапина в качестве одновременно и антипсихотика, и средства для потенцирования антидепрессанта, у пациента с психотической формой депрессии привело к развитию у этого пациента выраженного лекарственного паркинсонизма, проявлявшегося прежде всего камптокормией, а также

к парадоксальному усугублению симптомов депрессии, вместо ожидавшегося лечащим врачом улучшения её симптоматики (вероятно, по механизму нейролептической депрессии) [30].

В связи с развитием вышеописанных побочных эффектов, оланзапин у данного пациента был отменен, а вместо него была назначена леводопа. Однако при такой смене терапии психическое состояние пациента, вместо ожидавшегося лечащим врачом улучшения, опять-таки резко ухудшилось, причём как по линии собственно депрессивной симптоматики, так и по линии сопутствующего (конгруэнтного депрессии) психоза. Кроме того, эффекта в отношении купирования симптомов лекарственного паркинсонизма, и в том числе проявлений камптокормии, от отмены оланзапина и назначения леводопы у этого пациента не наблюдалось. В итоге этому пациенту был назначен курс ЭСТ, который привёл к полному купированию всех симптомов как собственно депрессии, так и сопутствующего психоза, а также к купированию всех симптомов лекарственного паркинсонизма, включая камптокормию [30].

В 2011 г. описан другой интересный клинический случай затяжного多月месячного течения лекарственного паркинсонизма, осложнившегося развитием столь же затяжной нейролептической депрессии, у пожилой женщины (67 лет), после назначения рисперидона. Ни отмена рисперидона, ни длительный多月месячный приём (уже после отмены рисперидона) бензтропина, леводопы, прамипексола и различных антидепрессантов в комбинациях не оказали какого-либо положительного воздействия ни на паркинсоническую, ни на депрессивную симптоматику у этой пациентки. В связи с этим врачи даже подозревали, что данная пациентка, возможно, на самом деле страдает начальной стадией болезни Паркинсона, а назначение рисперидона всего лишь привело к манифестации или усугублению клинических проявлений этой болезни, которые ранее могли быть не столь клинически очевидными (и поэтому долгое время оставались незамеченными и самой пациенткой, и врачами), или даже могли быть скрытыми, латентными [31].

В связи с тотальной резистентностью как депрессивной, так и паркинсонической симптоматики и к антидепрессантам, и к антипаркинсоническим препаратам, этой пациентке был назначен курс ЭСТ. После проведения 19 сеансов ЭСТ у пациентки полностью купировалась вся имевшаяся на момент начала курса ЭСТ депрессивная симптоматика, а из имевшейся на момент начала курса ЭСТ симптоматики лекарственного паркинсонизма, к его окончанию сохранилась только умеренная брадикинезия. В последующие недели произошло спонтанное исчезновение остаточной брадикинезии [31].

Дальнейшее катамнестическое наблюдение за этой пациенткой подтвердило, что состояние, которое развилось у неё после назначения рисперидона, действительно было обусловлено затяжным течением лекарственного паркинсонизма и затяжной нейролептической депрессией, а не манифестацией клинических проявлений болезни Паркинсона или иного заболевания с паркинсонической симптоматикой под воздействием рисперидона [31].

Акатизия

Акатизия является одним из наиболее распространённых побочных эффектов, наблюдаемых при приёме

антипсихотиков или других лекарств с прямым или косвенным антидофаминергическим действием (например, метоклопрамида, циннаризина, прометазина, резерпина, тетрабеназина, метилдопы, многих антидепрессантов). Этот побочный эффект, его эпидемиологическая распространённость, факторы риска его возникновения, теории об его этиологии и патогенезе, осложнения, к которым он может приводить, а также методы его профилактики и лечения уже были предметом подробного рассмотрения в одной из наших предыдущих статей [14, 32].

Парадоксальным образом, акатизия также может наблюдаться и при отмене или снижении доз антипсихотиков, особенно при резкой их отмене или резком снижении доз («акатизия отмены»), а также при приёме леводопы или дофаминергических агонистов, при употреблении некоторых психоактивных веществ или, наоборот, при их синдроме отмены [14, 32].

Несмотря на то, что акатизию обычно группируют и рассматривают вместе с другими проявлениями экстрапирамидного синдрома, такими, как острые дискинезии, лекарственный паркинсонизм, в действительности акатизия не является в чистом виде экстрапирамидным симптомом – её этиология и патогенез более сложны, чем этиология и патогенез острых дискинезий или лекарственного паркинсонизма. Например, в отличие от проявлений лекарственного паркинсонизма, проявления акатизии не обнаруживают строгой корреляции со степенью блокады D_2 рецепторов в nigrostriарной системе. Поэтому акатизия может наблюдаться (и нередко наблюдается) даже при малых дозах антипсихотиков, хотя обычно она более выражена при их средних и высоких дозах. По этой же причине акатизию нередко вызывают даже те антипсихотики, которые обладают весьма низким потенциалом вызывания других проявлений экстрапирамидного синдрома (например, лекарственного паркинсонизма или острых дискинезий), такие, как клозапин, кветиапин или арипипразол [14, 32].

Вызванную приёмом антипсихотиков акатизию подразделяют на острую, или раннюю, проявляющуюся в первые дни и недели, а иногда даже часы или десятки минут после начала лечения антипсихотиками, и позднюю, проявляющуюся спустя месяцы и годы, а иногда и десятилетия приёма антипсихотиков. Поздняя акатизия классифицируется как вариант поздней дискинезии. Подобно другим вариантам поздней дискинезии, поздняя акатизия поддается лечению гораздо хуже, чем острая или подострая акатизия [14, 32].

Обычно акатизию описывают как неясное чувство тревоги и внутреннего беспокойства («психический компонент акатизии»), сопровождающееся специфическими сенсорными ощущениями в мышцах и суставах («сенсорный компонент акатизии», часто описываемый как «выкручивание суставов», «покалывание», «ползание мурашек глубоко под кожей, в мышцах»), а также настойчивой потребностью в движении и трудностью или невозможностью спокойно сидеть или стоять на одном месте («моторный компонент акатизии»). Акатизия является чрезвычайно мучительным для пациента состоянием. Некоторые пациенты даже описывают мучения, вызываемые акатизией, как «вызывающие желание выпрыгнуть из собственной кожи» [14, 32].

Чаще всего моторные проявления акатизии вовлекают нижние конечности и тазовый пояс. Однако они

могут затрагивать и верхнюю часть тела или даже всё тело, особенно при тяжёлых формах акатизии. Наиболее распространёнными и типичными моторными проявлениями акатизии являются потребность в смещении веса тела с одной ноги на другую при стоянии («переминание с ноги на ногу»), потребность в покачивании или размахивании ногами или в повторяющемся скрещивании и раскрещивании ног, в ёрзании на стуле при сидении, а также внешне бесцельная ходьба по кругу или из угла в угол комнаты. Однако проявления акатизии могут быть атипичными. Например, в ряде случаев внешние моторные проявления акатизии могут быть минимальными или даже вовсе отсутствовать, при наличии типичных сенсорного и психического компонентов, или наоборот. Или же акатизия может изолированно вовлекать одну половину тела, или нетипичные мышцы верхней половины тела. Например, описана изолированная акатизия затылочных мышц, проявляющаяся упорным стремлением сгибать и разгибать шею, качать головой, изолированная акатизия век в виде очень частого мигания и т. п. [14, 32].

Для купирования акатизии предложены и широко используются в клинической практике различные лекарства, в диапазоне от достаточно хорошо известных средств первой линии (липофильных β -блокаторов типа пропранолола, бензодиазепиновых транквилизаторов и других ГАМКергиков, таких, как вальпроаты, габапентин, прегабалин или баклофен, холинолитических корректоров типа тригексифенидила, биперидена, бензтропина, 5-HT_{2A} антагонистов типа ципрогептадина, мirtазапина или миансерина, тразодона и др.), до таких достаточно экзотических средств, как применение слабых опиоидов (например, кодеина), α_1 адреноблокаторов (празозин, доксазозин), блокаторов кальциевых каналов (верапамил, нимодипин), клонидина или никотинового пластыря [14, 32].

В контексте данной статьи важно то, что, несмотря на все усилия врачей, лекарственное лечение акатизии, даже с применением комбинаций из нескольких вышеупомянутых лекарств, довольно часто оказывается неэффективным или недостаточно эффективным. Кроме того, сложные схемы, содержащие комбинации из нескольких антиакатизивных лекарств, создают повышенный риск возникновения нежелательных межлекарственных взаимодействий, аллергических реакций, путаницы в приёме лекарств, снижения комплаентности пациентов к приёму лекарств, а также повышенный риск возникновения дополнительных побочных эффектов, уже не от антипсихотиков, а от самих по себе антиакатизивных лекарств. Это закономерно вызывает интерес и потребность в изучении антиакатизивного потенциала ЭСТ [14, 32].

Эффективность и безопасность ЭСТ при купировании акатизии

Одной группой авторов в 1992 г. описан интересный клинический случай тяжёлой лекарственно резистентной акатизии, вызванной лечением антипсихотиками у пациента с шизофренией. В описанном случае упорная акатизия у пациента сохранялась, несмотря на снижение дозы антипсихотика и назначение антихолинергических корректоров (последовательно были испробованы два разных препарата этой группы, с заменой первого на второй по причине неэффективности), затем на добавление липофильного β -блокатора (пропранолола), затем

на добавление также вальпроата и бензодиазепинового транквилизатора (клоназепам), затем на замену ранее применявшегося антипсихотика на препарат с более низким потенциалом вызывания экстрапирамидного синдрома и акатизии на фоне продолжения приёма комбинации антиакатизивных средств [33].

Более того, упорная акатизия у этого пациента сохранялась в течение 3 месяцев даже после вынужденной полной отмены антипсихотиков, несмотря на продолжение приёма им комбинации антиакатизивных средств. Дестабилизация психического состояния с рецидивом психотической симптоматики, которая закономерно наступила вследствие вынужденной полной отмены антипсихотиков, в сочетании с резистентностью акатизии у этого пациента к лекарственной терапии, вынудила врачей назначить этому пациенту курс ЭСТ. Лечение ЭСТ привело к успешному купированию как рецидива психоза, так и симптомов акатизии [33].

Годом позже, в 1993 г., другими авторами описан другой интересный клинический случай тяжёлой акатизии, также у пациента с шизофренией. В этом случае акатизия также была вызвана приёмом антипсихотиков, и тоже оказалась резистентной к традиционно применяемым для купирования акатизии лекарственным средствам, даже в комбинации. Кроме того, в случае этого пациента акатизия, по-видимому, вызывала также резистентность к различным антипсихотикам – получаемый от лечения ими антипсихотический эффект был минимальным или вовсе отсутствовал [34].

В случае этого пациента назначение курса ЭСТ привело не только к успешному купированию симптомов акатизии, но и позволило преодолеть резистентность к антипсихотикам, избежать вынужденной их отмены из-за их плохой переносимости и недостаточной эффективности, а также избежать необходимости в переводе пациента на клозапин (который, при всей его привлекательности как для случаев резистентных психозов, так и для случаев плохой переносимости других антипсихотиков именно из-за выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома или акатизии на них, имеет зато большое количество других опасных побочных эффектов, в том числе метаболических, гематологических, сердечно-сосудистых) [34].

В обоих описанных выше случаях авторы сделали вывод, что применение ЭСТ, по-видимому, является эффективным и безопасным средством купирования акатизии, вызванной приёмом антипсихотиков, в том числе и в тех случаях, когда акатизия оказывается резистентной к стандартному лекарственному лечению. Кроме того, важно и то, что применение ЭСТ также позволяет, наряду с купированием акатизии, улучшить психическое состояние пациентов, купировать психоз, депрессивное или маниакальное состояние, преодолеть резистентность к антипсихотикам и/или антидепрессантам [33, 34].

Поздние дистонии и поздние дискинезии

Поздние дистонии и поздние дискинезии являются тяжёлым, болезненным и мучительным, нередко инвалидизирующим и социально стигматизирующим пациента, осложнением длительного лечения антипсихотиками. Они могут вовлекать любую часть тела, но чаще всего – мышцы лица и шеи, кисти, ступни [35, 36].

Поздние дискинезии представляют собой аномальные, стереотипно повторяющиеся непроизвольные (не за-

висящие от воли пациента) движения. Наиболее часто поздние дискинезии проявляются медленными «скручивающими» или «покачивающими» хореоформными или атетоидными движениями кистей рук, ступней, а также орофациальной дискинезией в форме своеобразного тремора околоушных мышц («кроличий рот») или в форме постоянного стереотипного облизывания, кусания, выворачивания губ, высывывания языка, гримасничанья, или же в форме окулогирных дискинезий (вращение или закатывание глаз вверх или в сторону), дискинезий шеи (стереотипное покачивание головой, качание ею из стороны в сторону), дискинезий верхней половины туловища (стереотипное раскачивание вперёд и назад или из стороны в сторону), реже дискинезий таза (стереотипное выпячивание зада, покачивание им) и т. п. [14, 35, 36].

Поздние дистонии представляют собой стойкие сокращения или спазмы мышц, приводящие к их фиксации в одном и том же положении в течение длительного периода времени, измеряемого десятками секунд, минутами или десятками минут, а в крайних случаях – даже часами или днями. Они могут проявляться, например, стойким блефароспазмом, длительным окулогирным кризом (закатыванием глаз), стойкой гримасой (например, сардонической улыбкой), стойкой кривошеей, стойким принятием пациентом каких-то аномальных поз и т. п. [14, 35, 36].

Согласно общепринятому определению, в качестве поздних дискинезий можно рассматривать только те нарушения двигательных функций, которые возникают у пациентов после трёх и более месяцев приёма антипсихотиков (не обязательно подряд, а в сумме), и имеют стойкий характер (то есть, не просто сохраняются некоторое время и после отмены антипсихотиков, а сохраняются на протяжении длительного времени, более 6 месяцев, и, таким образом, не могут быть отнесены к «дискинезиям отмены антипсихотиков»). Однако описаны редкие идиосинкразические случаи развития стойких поздних дискинезий даже после всего двух недель лечения антипсихотиками, в основном у пожилых пациентов [37, 38, 39].

Оценки распространённости поздних дискинезий среди пациентов, получающих антипсихотики, у разных авторов значительно различаются. Тем не менее, не вызывает сомнений то, что риск развития поздних дискинезий значительно выше при применении антипсихотиков первого поколения, чем при применении препаратов второго и третьего поколений, выше при высоких среднесуточных дозах антипсихотиков, а также при комбинировании антипсихотиков друг с другом (то есть при полинейролепсии). Риск развития поздних дискинезий также повышается при применении пролонгированных форм антипсихотиков, по сравнению с применением их пероральных форм, с учётом возможности организации при приёме последних т. н. «лекарственных каникул». Он также выше при непрерывном поддерживающем лечении антипсихотиками, чем при прерывистом лечении (например, при использовании антипсихотиков только для купирования психотических или аффективных эпизодов). Поэтому соотношение «возможный риск/ожидаемая польза» от длительного поддерживающего лечения антипсихотиками должно оцениваться в каждом случае индивидуально, с учётом как риска рецидива психотического или аффективного эпизода, так и риска развития при длительном лечении антипсихотиками различных

поздних побочных эффектов, в том числе и поздних дискинезий [37, 38, 39].

Известно также, что риск развития поздних дискинезий носит кумулятивный характер (этот риск возрастает с увеличением суммарной длительности лечения за жизнь и длительности текущего эпизода непрерывного лечения, а также с увеличением кумулятивной дозы антипсихотиков за жизнь). При применении типичных антипсихотиков в среднем добавляется по 5 % новых случаев поздней дискинезии на каждый год лечения. После 20 лет непрерывного лечения типичными антипсихотиками признаки поздней дискинезии наблюдаются у не менее чем 50–60 % пациентов. В среднем у пациентов, длительно получающих типичные антипсихотики, распространённость поздних дискинезий составляет около 15–20 %, а у пациентов, длительно получающих антипсихотики второго и третьего поколений – от 0,5 до 5,6 % [37, 38, 39].

Наряду с применением антипсихотиков первого поколения, а не современных препаратов из второго и третьего поколений, общей длительностью лечения антипсихотиками и длительностью текущего эпизода непрерывного лечения, высокой текущей и кумулятивной за жизнь дозой антипсихотиков, к рискам развития поздней дискинезии относят также плохую переносимость антипсихотиков, наличие выраженных признаков экстрапирамидного синдрома (лекарственный паркинсонизм, акатизия) в ходе лечения ими, особенно наличие острых дискинезий на ранних стадиях лечения антипсихотиками, пожилой возраст, наличие предсуществующей органической или сосудистой патологии ЦНС, наличие коморбидного сахарного диабета. К развитию поздних дискинезий при лечении антипсихотиками более предрасположены пациенты с аффективными расстройствами (биполярное аффективное расстройство, униполярные депрессии и др.), чем пациенты с шизофренией [40, 41].

Все формы поздних дискинезий являются трудно обратимыми, и даже чаще всего – потенциально необратимыми – осложнениями длительного лечения антипсихотиками. Показатель спонтанных ремиссий после длительного, многолетнего воздержания от дальнейшего приёма антипсихотиков при поздних дискинезиях составляет всего около 10 % [14, 36, 42].

Для лечения поздних дискинезий предложено множество различных лекарственных средств и методов, в частности, полная отмена антипсихотиков, перевод пациента на клозапин или на кветиапин (а если это невозможно, то, хотя бы, перевод с текущего антипсихотика на другой препарат с меньшим потенциалом вызывания экстрапирамидного синдрома, или хотя бы снижение дозы текущего антипсихотика с целью недопущения дальнейшего прогрессирования поздних дискинезий), применение резерпина, тетрабеназина, различных ГАМКергиков (вальпроатов, клоназепама, габапентина, прегабалина, баклофена и др.), витамина Е и других антиоксидантов, инъекции ботулинического токсина в пораженные спазмом мышцы и др. Тем не менее, несмотря на все усилия врачей, лечение поздних дискинезий часто оказывается малоэффективным или вовсе неэффективным [14, 35, 36].

В психиатрическом контексте важно также то, что развитие поздних дискинезий является маркером развития компенсаторной гиперчувствительности D₂ рецепторов при лечении антипсихотиками, а также маркером

развития или усиления под влиянием антипсихотиков оксидативного стресса, процессов нейровоспаления и нейродегенерации, и что поздние дискинезии часто сочетаются или сопровождаются развитием так называемых «поздних психозов гиперчувствительности» и появлением выраженной резистентности к лечебному действию антипсихотиков [14, 35, 36].

В свете всего вышесказанного, большой интерес вызывает исследование эффективности и безопасности применения ЭСТ при купировании поздних дискинезий.

Эффективность и безопасность ЭСТ при купировании поздних дистоний и поздних дискинезий

Ещё в 1983 г. Р. Чако и Л. Рутон было опубликовано описание серии из двух интересных клинических случаев эффективности ЭСТ в отношении симптомов поздней дискинезии из их собственной практики. В обоих описанных ими случаях пациенты изначально получали курсы ЭСТ с целью лечения основного психического расстройства, которое проявляло значительную степень резистентности к антипсихотикам. Таким образом, цель уменьшения или полного купирования проявлений поздней дискинезии с помощью применения ЭСТ первоначально вообще не ставилась авторами этой статьи в качестве терапевтической задачи. Тем не менее, они отметили, что у обоих пациентов применение ЭСТ, одновременно с лечебным эффектом в отношении симптомов психоза и депрессии, привело также и к значительному уменьшению выраженности проявлений поздней дискинезии. Положительный эффект в отношении симптоматики поздних дискинезий у обоих пациентов сохранялся и после прекращения курса ЭСТ в течение 1 года наблюдения [43].

Заинтересовавшись этим явлением, авторы цитируемой статьи, параллельно с представлением вышеупомянутых двух клинических случаев из их собственной практики, также провели краткий систематический обзор всей опубликованной по состоянию на 1983 г. литературы, посвящённой эффективности и безопасности применения ЭСТ для лечения поздних дискинезий. В результате составления этого обзора они пришли к выводу, что применение ЭСТ, действительно, является эффективным и безопасным методом лечения поздних дискинезий, в том числе и в лекарственно резистентных случаях, и что терапевтический эффект ЭСТ в отношении уменьшения или полного купирования симптоматики поздних дискинезий может сохраняться длительно после прекращения курса ЭСТ. Кроме того, они отметили также, что применение ЭСТ для купирования поздних дискинезий позволяет одновременно улучшить психическое состояние пациентов, купировать симптомы психоза и депрессии либо мании [43].

В 1988 г. Е. Госеком и Р. Веллером был описан клинический случай 54-летней женщины с биполярным аффективным расстройством 1-го типа, у которой после всего нескольких месяцев приёма антипсихотиков, назначенных для купирования маниакальной фазы её болезни, развилась стойкая и тяжёлая, лекарственно резистентная поздняя дискинезия. Несмотря на полную отмену антипсихотиков и запрет дальнейшего их назначения и использования (во избежание усугубления симптоматики поздней дискинезии), и на предпринимавшиеся врачами различные попытки лекарственного лечения поздней

дискинезии, в том числе с использованием комбинаций лекарств, степень выраженности симптомов поздней дискинезии у этой пациентки практически не уменьшалась в течение последующих 5 лет наблюдения. Однако, когда этой пациентке был назначен курс ЭСТ по поводу очередного рецидива аффективного расстройства, проведение ЭСТ привело не только к резкому улучшению её психического состояния и к купированию аффективного эпизода, но и к резкому уменьшению выраженности симптоматики поздней дискинезии [44].

Авторы, описавшие этот клинический случай, констатировали, что ЭСТ является эффективным и безопасным методом не только для купирования аффективных эпизодов, но и для уменьшения или купирования симптомов поздней дискинезии, вызванных предшествующим лечением антипсихотиками. Кроме того, они также напомнили о том, что пациенты с аффективными расстройствами, согласно статистике, более предрасположены к развитию выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома, а затем и к развитию стойкой поздней дискинезии при лечении антипсихотиками, чем пациенты с шизофренией, а пациенты пожилого или старческого возраста (в данном случае – женщина 54 лет) ещё более предрасположены к развитию этого осложнения, чем пациенты более молодого возраста [44].

Для ЭСТ же, напротив, эффективность лечения выше при аффективных расстройствах, чем при шизофрении. Кроме того, показана высокая эффективность и безопасность применения ЭСТ именно у пациентов пожилого возраста. В связи с этим авторы цитируемой статьи призвали к большей осторожности и умеренности в применении антипсихотиков для купирования аффективных эпизодов, или для потенцирования антидепрессантов при униполярных депрессиях, особенно у пожилых пациентов с их повышенным риском развития выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома и/или стойкой поздней дискинезии, и к более широкому применению ЭСТ и нормотимиков, которые не имеют таких рисков, у данных категорий пациентов [44].

В том же 1988 г. П. Малек-Ахмади и Р. Веддиг опубликовали другой сходный клинический случай. В этом случае у пожилой пациентки с психотической формой депрессии, у которой уже имелись выраженные симптомы поздней дискинезии из-за предшествующего лечения антипсихотиками, назначение курса ЭСТ привело к успешному купированию не только симптомов собственно депрессии и сопутствующего ей психоза, но и клиники поздней дискинезии. Авторы этой статьи, подобно ранее процитированным нами Госеку и Веллеру, тоже напомнили о повышенном риске развития выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома или стойкой и необратимой поздней дискинезии именно у пациентов с аффективными расстройствами (по сравнению с пациентами с шизофренией), и у пожилых пациентов (по сравнению с пациентами более молодого возраста), а также о том, что ЭСТ, наравне с комбинацией антидепрессанта и антипсихотика, может и должна рассматриваться в качестве одного из средств первой линии при лечении психотической формы депрессии (а у пожилых пациентов, возможно, даже в качестве средства более предпочтительного, чем комбинация антидепрессанта и антипсихотика). Кроме того, они, так же как и Госек с Веллером, пришли к выводу, что ЭСТ является эффектив-

ным и безопасным методом не только для купирования психотической депрессии, но и для лечения поздней дискинезии [45].

Также в 1988 г. другая группа авторов представила описание клинического случая пациента с биполярным аффективным расстройством, у которого применение ЭСТ привело не только к успешному купированию маниакального эпизода, но и к резкому уменьшению выраженности симптоматики поздней дискинезии, имевшейся у этого пациента из-за предшествующего применения антипсихотиков (не только в этом эпизоде). Опять-таки, авторы этой статьи, наряду с констатацией эффективности и безопасности ЭСТ в купировании поздних дискинезий, тоже не упустили случая напомнить читателю о нежелательности чрезмерного увлечения лечением антипсихотиками именно при аффективных расстройствах (как раз из-за повышенного риска выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома или стойкой поздней дискинезии), и о том, что ЭСТ эффективна и безопасна при купировании аффективных эпизодов любого знака, но применяется при аффективных расстройствах незаслуженно редко, реже, чем следовало бы [46].

В 1990 г. ещё одна группа авторов опубликовала описание серии из трёх клинических случаев депрессии у пожилых пациентов, осложнившейся развитием поздних дискинезий из-за предшествующего применения антипсихотиков. Во всех трёх случаях применение ЭСТ привело не только к эффективному и безопасному купированию депрессии, но и к значительному уменьшению выраженности симптомов поздних дискинезий. Кроме того, авторы этой статьи также напомнили, что ЭСТ является одним из методов первой линии при лечении депрессий позднего возраста (особенно протекающих с меланхолической или психотической симптоматикой), и что её применение именно при депрессиях позднего возраста многими экспертами рассматривается как более предпочтительное, по сравнению с применением комбинации антидепрессанта и антипсихотика [47].

В том же 1990 г. Р. Сандик решил изучить вопрос о том, имеется ли какая-то статистическая корреляция между терапевтическим эффектом ЭСТ в отношении симптомов аффективной патологии, и её эффективностью в отношении симптомов поздних дискинезий у тех же пациентов. Несмотря на маленький размер выборки (в этом исследовании приняло участие всего 18 пациентов с аффективными расстройствами), результаты этого исследования оказались очень интересными. А именно, автором было показано, что между статусом респондера или нон-респондера на применение ЭСТ для лечения аффективных эпизодов, и уменьшением выраженности симптомов поздней дискинезии под влиянием ЭСТ у этого же пациента, существует значительная статистическая корреляция ($p \leq 0,005$) [48].

В 1995 г. Б. Ханин с соавторами представили описание клинического случая пациента с шизоаффективным расстройством, страдавшего поздними дискинезиями из-за предшествующего многолетнего лечения антипсихотиками. Кроме того, у этого пациента также имелись выраженные проявления экстрапирамидного синдрома при лечении антипсихотиками текущего эпизода (резистентный к применению антихолинергических корректоров лекарственный паркинсонизм, а также резистентная к добавлению β -блокаторов, бензодиазепинов и вальпро-

атов акатизия). Применение ЭСТ в описываемом данными авторами случае привело не только к эффективному и безопасному купированию симптомов текущего эпизода шизоаффективного расстройства, но и к заметному уменьшению проявлений лекарственного паркинсонизма, акатизии и поздних дискинезий у этого пациента [49].

Одновременно с представлением вышеупомянутого клинического случая и констатацией эффективности и безопасности ЭСТ в купировании как симптомов шизоаффективного расстройства, так и проявлений экстрапирамидного синдрома (лекарственного паркинсонизма, акатизии и поздних дискинезий), данные авторы напомнили о том, что шизоаффективное расстройство является, в некотором смысле, «промежуточным» состоянием между «чистой» шизофренией и «чистым» биполярным аффективным расстройством не только в отношении клинической симптоматики, течения и прогноза, но и в отношении вероятности развития выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома и/или стойкой и необратимой поздней дискинезии при лечении антипсихотиками, а также в отношении вероятности получения положительного терапевтического ответа (респонса) при применении ЭСТ и/или нормотимиков. В этой связи они указали, что ЭСТ при лечении шизоаффективного расстройства используется ещё реже, чем при лечении биполярного аффективного расстройства или униполярных депрессий, и в обоих случаях незаслуженно редко – реже, чем следовало бы [49].

В 1996 г. турецкие авторы описали клинический случай 44-летнего мужчины с 14-летним стажем заболевания кататонической формой шизофрении и 2-летним стажем страдания поздними дискинезиями из-за предшествующего многолетнего лечения антипсихотиками. Ухудшение психического состояния пациента в последние месяцы перед назначением курса ЭСТ характеризовалось нарастающей резистентностью к антипсихотикам. Это привело к четырём кратковременным госпитализациям подряд за всего семь месяцев из-за ранних рецидивов [50].

В связи с нарастающей резистентностью к антипсихотикам и частыми рецидивами кататонической и параноидной симптоматики, которые приводили к частым повторным госпитализациям, вышеупомянутому пациенту был назначен амбулаторный курс ЭСТ. Амбулаторное проведение острого курса ЭСТ привело не только к эффективному и безопасному купированию кататонии и психоза без дополнительного применения антипсихотиков, но и к попутному купированию симптомов поздней дискинезии. В результате лечения ЭСТ этот пациент вышел в полную клиническую ремиссию и по линии психоза, и по линии поздней дискинезии. В дальнейшем он не нуждался ни в дополнительном назначении антипсихотиков, ни в медикаментозном лечении поздних дискинезий, ни в повторных госпитализациях на протяжении всех 9 месяцев наблюдения, до публикации ими материалов этой статьи. В течение этих 9 месяцев данный пациент продолжал получать ЭСТ в поддерживающем режиме [50].

Авторы этой статьи напомнили, что ЭСТ особенно эффективна при лечении кататонии различного генеза, в том числе при лечении кататонической формы шизофрении, и что ЭСТ является одним из средств первой линии именно при этой форме шизофрении. Кроме того, они также напомнили, что развитие поздних дискинезий

статистически ассоциируется с развитием так называемых поздних психозов гиперчувствительности, и с резистентностью к антипсихотикам. В этой связи они указали, что применение ЭСТ на более раннем этапе болезни у описываемого ими пациента, скорее всего, позволило бы избежать развития у него как поздних дискинезий, так и выраженной резистентности к антипсихотикам [50].

В 2004 г. японские авторы опубликовали описание клинического случая пациента с униполярным терапевтически резистентным депрессивным расстройством, у которого имела поздняя дискинезия из-за предшествующего многомесячного применения различных антипсихотиков для потенцирования антидепрессантов, в целях преодоления резистентности. Применение ЭСТ у этого пациента привело не только к эффективному и безопасному купированию депрессии, но и к значительному уменьшению симптоматики поздних дискинезий. Наряду с констатацией эффективности и безопасности ЭСТ как в лечении депрессий (в том числе терапевтически резистентных форм депрессий), так и в уменьшении или устранении симптомов поздней дискинезии, авторы этой публикации в очередной раз указали на целесообразность применения ЭСТ на более ранних этапах формирования терапевтической резистентности при депрессиях, и на более высокую подверженность пациентов с аффективными расстройствами (особенно в депрессии) риску развития выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома или стойкой поздней дискинезии при лечении антипсихотиками [51].

В 2005 г. другие авторы представили описание клинического случая пациента с хронической параноидной шизофренией, у которого на фоне лечения антипсихотиками развилась поздняя дискинезия в виде блефароспазма. Проведение курса ЭСТ привело не только к улучшению психического состояния пациента, но и к купированию блефароспазма. Ремиссия как по линии психоза, так и по линии поздней дискинезии поддерживалась на протяжении трёх месяцев наблюдения после окончания поддерживающего курса ЭСТ до публикации авторами этой статьи [52].

В 2007 г. А. Шарма с соавторами описали другой сходный клинический случай, в котором поздняя дискинезия, вызванная длительным лечением антипсихотиками, у пациента с шизофренией проявлялась в виде блефароспазма и дистонических движений глазных яблок. Применение ЭСТ и в этом случае привело, одновременно с улучшением психического состояния пациента, также и к значительному уменьшению выраженности симптомов поздних дискинезий. Авторы констатировали, что ЭСТ является эффективным и безопасным методом лечения при различных лекарственно индуцированных двигательных нарушениях (*drug-induced movement disorders*), особенно при поздних дискинезиях [53].

Наконец, в 2014 г. были опубликованы результаты небольшого (18 пациентов) пилотного открытого исследования, посвящённого изучению эффективности и безопасности применения ЭСТ для лечения поздней дискинезии, вызванной длительным лечением антипсихотиками. Выраженность симптоматики поздней дискинезии в этом исследовании оценивалась с помощью стандартной Шкалы аномальных непроизвольных движений (AIMS) до начала курса ЭСТ и после его окончания. Пациенты, у которых после окончания курса ЭСТ пока-

затели выраженности симптомов поздней дискинезии по шкале AIMS снижались более чем на 50 % от исходного уровня, классифицировались как респондеры. Пациенты, у которых снижение выраженности симптомов поздней дискинезии по шкале AIMS после окончания курса ЭСТ было менее чем на 50 % или вовсе отсутствовало, классифицировались как не-респондеры. Среди 18 пациентов оказалось 7 респондеров, что даёт оценку *response rate* в 39 %. Средняя оценка выраженности симптомов поздней дискинезии по шкале AIMS по всей группе из 18 пациентов уменьшилась с исходных $19,1 \pm 4,7$ балла на момент начала курса ЭСТ до $9,6 \pm 4,2$ балла на момент его окончания [42].

Авторы этого исследования заключили, что ЭСТ является эффективным и безопасным методом лечения поздней дискинезии, в том числе в лекарственно резистентных случаях. Они также констатировали, что, несмотря на относительно умеренный *response rate* (39 %), полученный ими в этом исследовании, в свете того, что поздняя дискинезия вообще является трудно поддающимся лечению состоянием, такую величину *response rate* следует расценивать как значительную. А в свете ограниченности имеющихся у нас сегодня терапевтических опций для лечения поздних дискинезий, особенно в тяжёлых и лекарственно резистентных случаях, ЭСТ является весьма полезным и перспективным методом лечения этого тяжёлого, нередко инвалидизирующего и социально стигматизирующего пациентов осложнения от длительного лечения антипсихотиками [42].

Ятрогенная кататония и злокачественный нейролептический синдром

Давно и хорошо известно, что антипсихотики (за исключением, возможно, клозапина), обладая высокой эффективностью в отношении галлюцинаторно-бредовой симптоматики, в то же время обладают весьма скромной или малой, а иногда и вовсе нулевой (отсутствующей) эффективностью в отношении симптомов кататонии. Более того, применение антипсихотиков иногда приводит даже к усугублению уже имеющихся симптомов кататонии, или к проявлению симптомов кататонии *de novo* у пациента, у которого этих симптомов раньше не наблюдалось. Это явление называют ятрогенной кататонией (в случае кататонии, вызванной применением антипсихотиков – фармакогенной, или нейролептик-индуцированной кататонией) [54].

В историческом плане интересно отметить, что способность антипсихотиков вызывать кататонические явления *de novo* была впервые отмечена задолго до начала их клинического применения. Это случилось, когда Симона Курвуазье, главный фармаколог фирмы Рон-Пуленк Рорер, исследуя эффекты, которые оказывало введение хлорпромазина на экспериментальных мышей и крыс, отметила, что большие дозы хлорпромазина вызывают у животных состояние каталепсии. Сегодня мы знаем, что вызываемая большими дозами антипсихотиков у животных каталепсия является эквивалентом экстрапирамидного синдрома при терапевтических дозах антипсихотиков у человека. Мы также знаем сегодня, что возникновение под влиянием антипсихотиков *de novo* симптомов кататонии у человека также возможно, особенно при больших дозах антипсихотиков [55].

На основании того, что антипсихотики, так же как и серотонинергические галлюциногены типа ме-

скалина, псилоцибина, ЛСД, и появившийся позднее кетамин, легко вызывают у экспериментальных животных каталепсию (эквивалент кататонии у человека), знаменитый французский психиатр-долгожитель Анри Барюк в своё время даже отрицал полезность антипсихотиков для лечения шизофрении в принципе, считая, что антипсихотики не лечат, а, наоборот, усугубляют шизофрению, подобно галлюциногенам и кетамину. Лишь позднее, в 1970-х годах, Анри Барюк признал свою ошибку [55].

В то же время ЭСТ, в противоположность антипсихотикам, напротив, высокоэффективна в устранении именно кататонической и аффективной симптоматики (в том числе и в устранении нейролептических депрессий, и в устранении *de novo* ятрогенной кататонии, вызванной предшествующим применением антипсихотиков), и относительно менее эффективна в отношении галлюцинаторно-бредовой симптоматики [56].

Подобно тому, как фебрильная кататония рассматривается как редкая, но наиболее злокачественная и неблагоприятно протекающая, наиболее опасная для жизни разновидность кататонической формы шизофрении, так же и злокачественный нейролептический синдром можно рассматривать как крайнюю, наиболее злокачественную и наиболее яркую по своим клиническим проявлениям, «фебрильную» степень нейролептик-индуцированной кататонии, а также как крайнее, экстремальное проявление «обычного», не злокачественного «нейролептического синдрома», или, говоря современным языком, как крайнее проявление экстрапирамидного синдрома, крайнюю степень его тяжести [54].

Однако многие современные авторы избегают использования термина «нейролептик-индуцированная кататония», а также термина «нейролептический синдром» без прилагательного «злокачественный». Вместо этого они пользуются иным определением злокачественного нейролептического синдрома. Согласно этому определению, злокачественный нейролептический синдром вовсе не обязательно протекает в такой тяжёлой, максимально развёрнутой форме, как это подразумевалось во времена первых описаний его симптоматики Жаном Деле и Пьером Деникером [56].

По современным представлениям, в картине злокачественного нейролептического синдрома вовсе не обязательно должны присутствовать все его классические симптомы. На самом деле, злокачественный нейролептический синдром может представлять собой спектр или континуум различных по тяжести форм, от сравнительно лёгких и стёртых (скажем, сочетание появления у пациента, получающего антипсихотики, всего лишь субфебрильной температуры, с усилением у него мышечной ригидности, уже должно настораживать врача в отношении возможности текущего наличия или возможности скорого развития у пациента злокачественного нейролептического синдрома, и уже может само по себе считаться лёгкой формой злокачественного нейролептического синдрома, даже если других классических симптомов этого синдрома у этого пациента нет, и даже если состояние пациента не прогрессирует далее в сторону ухудшения при продолжении приёма антипсихотиков, но при этом иного, чем злокачественный нейролептический синдром, объяснения появлению этих симптомов у пациента найти не удаётся), до крайне тяжёлых, полномасштабно развёрнутых, «классических»

форм злокачественного нейролептического синдрома, впервые описанных Деле и Деникером [56].

Так или иначе, развитие злокачественного нейролептического синдрома (даже в вышеописанных сравнительно лёгких и стёртых случаях) является хотя и редким, но крайне опасным и потенциально летальным побочным эффектом, иногда наблюдающимся при лечении антипсихотиками или другими средствами, прямо или косвенно угнетающими дофаминергическую нейротрансдукцию (например, метоклопрамидом, циннаризином и т. п.). Развитие злокачественного нейролептического синдрома также может наблюдаться при резкой отмене или резком снижении доз антихолинергических средств или амантадина на фоне приёма стабильной, ранее хорошо переносимой дозы антипсихотиков. У пациентов с болезнью Паркинсона, деменцией телец Леви или другими заболеваниями с паркинсонической симптоматикой развитие состояния, напоминающего злокачественный нейролептический синдром, может также наблюдаться при резкой отмене или резком снижении доз леводопы и/или других дофаминергических агентов [57].

В своей наиболее развёрнутой, «классической», форме злокачественный нейролептический синдром проявляется резким усилением проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии, в том числе выраженной мышечной ригидностью и тремором, фебрильной лихорадкой, выраженной вегетативной неустойчивостью, изменениями в психическом состоянии (резкое усиление исходно имевшейся психотической и/или аффективной симптоматики, спутанность сознания, возбуждение, делирий, кататонический ступор или, наоборот, сопор, даже кома), а также значительными изменениями лабораторных показателей (повышение уровней мышечных и печёночных ферментов, в частности, креатинфосфокиназы, альдолазы, лактатдегидрогеназы, трансаминаз, снижение уровня сывороточного железа, метаболический ацидоз, лейкоцитоз) [54, 58].

Развитие злокачественного нейролептического синдрома может наблюдаться при лечении практически любым антипсихотиком, как из первого, так и из второго и третьего поколений. Однако мощные, высокопотентные типичные антипсихотики вызывают злокачественный нейролептический синдром гораздо чаще, чем препараты второго и третьего поколений. Риск развития злокачественного нейролептического синдрома также повышается при высоких начальных и конечных суточных дозах антипсихотиков, при быстром наращивании доз антипсихотиков, при полинейролепсии (комбинировании антипсихотиков), при сочетании антипсихотиков с другими прямо или косвенно антидофаминергическими агентами (например, литием или некоторыми антидепрессантами), при плохой переносимости пациентом антипсихотиков, при развитии у него выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома на фоне лечения антипсихотиками, и/или при недостаточной лекарственной коррекции проявлений экстрапирамидного синдрома [59, 60, 61].

Наиболее часто злокачественный нейролептический синдром возникает в первые 30 дней после начала лечения антипсихотиками, после добавления ещё одного антипсихотика или после резкого повышения дозы антипсихотика, либо после резкого снижения дозы или отмены антихолинергических корректоров, амантадина. Однако он может возникнуть на любом этапе лечения [59, 60, 61].

Описаны редкие казуистические случаи возникновения злокачественного нейролептического синдрома даже при лечении клозапином и кветиапином (которые, как известно, среди всех антипсихотиков обладают наименьшим потенциалом вызывания экстрапирамидного синдрома, особенно это относится к клозапину). Но во всех описанных в литературе случаях злокачественного нейролептического синдрома, возникших на фоне приёма клозапина или кветиапина, до перевода на эти антипсихотики пациенты получали другие антипсихотики, причём в достаточно высоких дозах. Поэтому некоторые специалисты считают спорным и недоказанным тот факт, что клозапин и кветиапин, подобно прочим антипсихотикам, тоже могут вызывать злокачественный нейролептический синдром [59, 60, 61].

Риск развития злокачественного нейролептического синдрома также выше у пожилых пациентов, у пациентов с органическими поражениями ЦНС, с дефицитом железа, у ослабленных пациентов с плохим соматическим состоянием, с интеркуррентными инфекциями. Этот риск повышается при обезвоживании, в жару (при высокой температуре внешней среды). У пациентов с кататонией или с аффективными расстройствами риск развития злокачественного нейролептического синдрома выше, чем у пациентов с шизофренией (кроме кататонической формы) [59, 60, 61].

Благодаря повышению осведомлённости практических врачей о злокачественном нейролептическом синдроме, в том числе о существовании его сравнительно лёгких и стёртых форм, благодаря более ранней диагностике этого опасного осложнения от лечения антипсихотиками, а также благодаря отказу от применения полинейролепсии, от использования чрезмерно завышенных доз антипсихотиков, от быстрого наращивания доз антипсихотиков в пользу более консервативных их дозировок и более осторожных и плавных схем их наращивания, и особенно – благодаря отказу от применения некогда популярных тактик «быстрой нейролептизации», «галоперидоловых или мажептиловых химишоков», «галоперидоловых наркозов», и от чрезмерного увлечения пролонгированными формами типичных антипсихотиков, заболеваемость злокачественным нейролептическим синдромом в западных странах ещё в 1970-е годы снизилась с 3 до 0,1 % [62].

Последующий массовый переход от использования антипсихотиков первого поколения к препаратам второго и третьего поколений (особенно у первичных, ранее не леченых, пациентов), произошедший в период с 1980-х годов по настоящее время, ещё больше снизил заболеваемость злокачественным нейролептическим синдромом – с типичных для начала 1980-х годов 0,1 % до нынешних 0,01–0,02 % [62].

Тем не менее, несмотря на это резкое снижение частоты встречаемости, злокачественный нейролептический синдром по сей день остаётся одной из важных причин заболеваемости и смертности среди пациентов, получающих антипсихотики [58].

Между тем, в России адекватной статистики частоты развития злокачественного нейролептического синдрома не ведётся, а полинейролепсия, злоупотребление чрезмерно завышенными дозами антипсихотиков, быстрым наращиванием их доз, всё ещё продолжающееся массовое употребление типичных антипсихотиков в каче-

стве средств первой линии терапии, даже для пациентов с первым эпизодом, так же как и недостаточное внимание к коррекции экстрапирамидного синдрома и акатизии при применении антипсихотиков, и скученность пациентов, плохие санитарные условия, жара, недостаточная вентиляция, недостаточное внимание к питанию и снабжению водой пациентов, гораздо более актуальны, чем на Западе. Это заставляет предполагать, что для России проблема злокачественного нейролептического синдрома ещё более актуальна, чем для западных стран.

Эффективность и безопасность применения ЭСТ для лечения ятрогенной кататонии и злокачественного нейролептического синдрома

Ещё в 1987 г. группой авторов во главе с известным исследователем природы злокачественного нейролептического синдрома С. Кароффом описан клинический случай тяжёлого и затяжного течения злокачественного нейролептического синдрома, осложнившегося присоединением вторичной бактериальной инфекции, развитием гипокалиемии и анемии. Стандартное лекарственное лечение злокачественного нейролептического синдрома (немедленная отмена антипсихотиков, назначение бромкриптина, амантадина, дантролена, бензодиазепинов, холинолитических корректоров, β-блокаторов, инфузионная терапия, поддержание жизненно важных функций организма) оказалось неэффективным [63].

В качестве жизнеспасающей меры для лечения злокачественного нейролептического синдрома этому пациенту был назначен курс ЭСТ. Несмотря на исходно большую тяжесть соматического состояния пациента и наличие у него к моменту начала курса ЭСТ осложнений злокачественного нейролептического синдрома, курс ЭСТ прошёл без каких-либо осложнений и привёл к быстрому и полному купированию сначала симптоматики злокачественного нейролептического синдрома, а затем и психотической симптоматики, по поводу которой первоначально и были назначены антипсихотики [63].

Немногим позднее, в 1990 г., С. Харланд с соавторами описали похожий случай тяжёлого, затяжного и лекарственно резистентного течения злокачественного нейролептического синдрома. В этом случае курс ЭСТ, состоявший из 8 сеансов, проведённых на протяжении 6 недель, также привёл к быстрому и полному купированию сначала симптоматики злокачественного нейролептического синдрома, а затем аффективной и психотической симптоматики, по поводу которой первоначально и назначались антипсихотики [64].

В 1994 г. группа датских авторов сообщила об успешном применении ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома у беременной женщины. В данном случае применение ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома позволило избежать назначения таких не рекомендованных при беременности лекарств для лечения злокачественного нейролептического синдрома, как бромкриптин и дантролен, и тем самым избежать потенциального риска нанесения вреда развивающемуся плоду [65].

Другая группа авторов в 1997 г. описала клинический случай развития тяжёлого, затяжного и лекарственно резистентного злокачественного нейролептического синдрома у 19-летней девушки. В описанном этими авторами случае резкая отмена антипсихотиков, ин-

фузионная терапия и лечение бензодиазепинами, β -блокаторами и холинолитическими корректорами, бромкриптином, амантадином и дантроленом были начаты со значительным опозданием – не при первых же признаках злокачественного нейролептического синдрома, или даже при подозрениях на начинающийся злокачественный нейролептический синдром, как это рекомендуется во всех современных руководствах по психиатрии и психофармакотерапии, а уже на фоне полностью развёрнутой клиники злокачественного нейролептического синдрома [66].

В описываемом выше случае стандартное лекарственное лечение злокачественного нейролептического синдрома оказалось неэффективным, возможно, как раз из-за промедления с его началом. В связи с этим, в качестве жизнеспасающей меры, данной пациентке были проведены два сеанса множественной мониторирующей ЭСТ, по 3 конвульсивных стимуляции за одну анестезию. Несмотря на то, что лечение ЭСТ в данном случае было начато с ещё большим опозданием, чем это рекомендуется современными руководствами по психиатрии и по психофармакотерапии (опять-таки, не при первых же признаках злокачественного нейролептического синдрома и не параллельно с лекарственной терапией, а на фоне уже полностью развёрнутой клиники злокачественного нейролептического синдрома, да ещё и после потери нескольких дней на неэффективные попытки чисто лекарственного лечения), оно привело к быстрому и полному купированию всей симптоматики злокачественного нейролептического синдрома [66].

В 1999 г. Дж. Троллор и П. Сачдев представили подробное описание и детальный клинический разбор серии из девяти последовательных клинических случаев, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность ЭСТ при лечении злокачественного нейролептического синдрома (в том числе при неэффективности стандартной лекарственной терапии, при тяжёлом и/или затяжном течении злокачественного нейролептического синдрома, при развитии его осложнений), которые наблюдались в их собственной практике. Одновременно с этим они провели тщательный систематический обзор и мета-анализ 45 ранее опубликованных к тому времени научных работ о применении ЭСТ для лечения злокачественного нейролептического синдрома [67].

В результате проведения этого мета-анализа, а также на основании собственной клинической практики (описанных ими девяти случаев) вышеупомянутые авторы пришли к выводу, что ЭСТ является высокоэффективным и безопасным методом лечения злокачественного нейролептического синдрома, в том числе при неэффективности или недостаточной эффективности стандартной лекарственной терапии, при тяжёлом и/или затяжном течении злокачественного нейролептического синдрома, при развитии его осложнений [67].

Как по данным литературы, обобщённым в мета-анализе Дж. Троллора и П. Сачдева, так и по их собственным клиническим наблюдениям, первые признаки терапевтического эффекта от применения ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома, в виде уменьшения его клинической симптоматики, обычно проявляются уже после первых нескольких сеансов ЭСТ, а иногда уже после первого же сеанса, особенно в тех случаях, когда применялась множественная монитори-

рованная ЭСТ. В среднем для полного развёртывания терапевтического эффекта ЭСТ при злокачественном нейролептическом синдроме требуется 3–5 сеансов ЭСТ (иногда до 6 сеансов) [67].

Поскольку же применение ЭСТ для лечения злокачественного нейролептического синдрома позволяет, одновременно с купированием симптоматики собственно этого осложнения, оказать положительное терапевтическое влияние также и на ту психическую патологию, по поводу которой первоначально и назначались антипсихотики (будь то психотический, маниакальный или депрессивный эпизод, или, например, тяжёлое обсессивно-компульсивное расстройство), и избежать необходимости в повторном назначении антипсихотиков в ближайшее после курса ЭСТ время (а значит, и риска повторения злокачественного нейролептического синдрома), то курс ЭСТ после полного купирования симптомов злокачественного нейролептического синдрома обычно продлевали до 10–12 сеансов, а иногда и более. Именно такая тактика применения ЭСТ при злокачественном нейролептическом синдроме и рекомендуется данными авторами [67].

Авторы цитируемого нами мета-анализа указывают, что, как по данным литературы, так и по их собственному клиническому опыту, наличие или отсутствие положительного терапевтического эффекта от применения ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома в каждом конкретном случае невозможно заранее предсказать, исходя из таких характеристик пациента, как возраст, пол, характер психической или неврологической патологии, по поводу которой исходно назначались антипсихотики (основной психиатрический или неврологический диагноз), стаж основного заболевания, особенности его симптоматики и течения, наличие или отсутствие каких-либо соматических или неврологических коморбидностей, типы и дозировки применявшихся антипсихотиков, или какие-либо особенности симптоматики и течения самого этого осложнения (например, общая тяжесть симптоматики, или наличие либо отсутствие в клинической картине злокачественного нейролептического синдрома каких-то конкретных его симптомов, таких, как помрачение сознания или кататония), наличие или отсутствие осложнений злокачественного нейролептического синдрома, таких, как пневмония или пролежни, и т. п. [67].

В том же 1999 г., когда опубликовали свой мета-анализ и представление серии из девяти клинических случаев эффективного и безопасного применения ЭСТ при лечении злокачественного нейролептического синдрома Дж. Троллор и П. Сачдев, двое японских авторов – К. Нишиджима и Т. Ишигуро – опубликовали сообщение о другой серии из пяти клинических случаев злокачественного нейролептического синдрома, которые протекали с выраженной психотической и кататонической симптоматикой и со спутанностью сознания. В каждом из пяти описанных этими авторами случаев применение ЭСТ также оказалось высокоэффективным и безопасным методом купирования злокачественного нейролептического синдрома [68].

В каждом из описанных вышеупомянутыми авторами случаев выраженный положительный клинический эффект от применения ЭСТ для лечения злокачественного нейролептического синдрома, в виде значительного

уменьшения тяжести его симптоматики, наступал уже после 1–2 сеансов ЭСТ. Полное купирование всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома наблюдалось уже после 3-го или 4-го сеанса ЭСТ. Среднее время от начала курса ЭСТ до полного купирования всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома составляло около 6 дней. Несмотря на исходно большую тяжесть психического и соматического состояния описываемых японскими авторами пациентов, никаких побочных эффектов от применения ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома у них отмечено не было [68].

В 2005 г. польские авторы представили описание клинического случая 28-летнего пациента с диагнозом кататонической формы шизофрении, у которого на фоне госпитализации и начатого лечения антипсихотиками развился тяжёлый злокачественный нейролептический синдром, не поддававшийся стандартной лекарственной терапии (назначению бромкриптина, амантадина, дантролена, бензодиазепинов, холинолитических корректоров). Течение злокачественного нейролептического синдрома в описываемом ими случае оказалось настолько тяжёлым и затяжным, что из-за необходимости в длительной искусственной вентиляции лёгких и в кислородной терапии, пациенту была произведена трахеотомия. Затем было предпринято лечение ЭСТ. После 5-го сеанса ЭСТ симптомы злокачественного нейролептического синдрома у данного пациента полностью купировались. В дальнейшем, при продолжении курса ЭСТ, к 12-му сеансу было зафиксировано постепенное купирование симптомов психоза и депрессии, с которыми этот пациент первоначально поступил в стационар, и постепенное восстановление до абсолютно нормального психического состояния [69].

Ещё одна группа авторов в 2007 г. описала клинический случай пациента с параноидной формой шизофрении, у которого злокачественный нейролептический синдром развился при попытке добавления к уже принимавшемуся пациентом рисперидону второго антипсихотика – перфеназина. Течение злокачественного нейролептического синдрома у этого пациента также было тяжёлым, затяжным и лекарственно резистентным, и осложнилось развитием тромбоэмболии мелких ветвей лёгочной артерии [70].

В описываемом вышеупомянутыми авторами случае назначение ЭСТ тоже привело к быстрому купированию всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома, причём без каких-либо дополнительных осложнений или побочных эффектов от применения ЭСТ, несмотря на тяжесть соматического состояния пациента. Продолжение курса ЭСТ привело также к купированию всех симптомов психоза, с которым этот пациент первоначально поступил в стационар. Авторы, представившие данный клинический случай, подчеркнули, наряду с эффективностью и безопасностью ЭСТ при купировании злокачественного нейролептического синдрома, также научную необоснованность и практическую нецелесообразность полинейролепсии (комбинирования двух и более антипсихотиков), как это имело место в описываемом ими случае (в данном конкретном случае это было необоснованное комбинирование рисперидона с перфеназином) [70].

В 2008 г. группа индийских авторов представила описание клинического случая 20-летней девушки

с шизофренией, у которой при попытке лечения галоперидолом развился тяжёлый лекарственно резистентный злокачественный нейролептический синдром. В этом случае назначение ЭСТ также привело к быстрому купированию всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома, а затем и к купированию симптомов психоза, с которым эта пациентка изначально поступила в стационар [71].

В 2012 г. ещё одна группа польских авторов опубликовала обзор собственной практики применения ЭСТ для лечения злокачественного нейролептического синдрома. По их мнению, пациенты с злокачественным нейролептическим синдромом характеризуются необычно высоким судорожным порогом при проведении ЭСТ. В их практике, в большинстве случаев длительность генерализованных судорожных припадков при проведении ЭСТ у пациентов с злокачественным нейролептическим синдромом составляла менее 30 секунд, несмотря на отмену бензодиазепинов и на увеличение суммарной дозы тока, в том числе увеличение амплитуды тока. Тем не менее, эти авторы отметили, что, несмотря на нередко недостаточную длительность припадков при ЭСТ и на низкие значения индексов терапевтического качества припадков при ЭСТ у пациентов с злокачественным нейролептическим синдромом, применение ЭСТ в их практике приводило к быстрому, эффективному и безопасному купированию злокачественного нейролептического синдрома, а затем и к купированию исходной психической патологии, по поводу которой первоначально и назначались антипсихотики [57].

В 2015 г. другая группа авторов опубликовала описание клинического случая пациента среднего возраста с хроническим течением шизоаффективного расстройства. У этого пациента лечение антипсихотиками привело к развитию тяжёлого лекарственно резистентного злокачественного нейролептического синдрома, быстро осложнившегося развитием рабдомиолиза, миоглобинурии и гиперкалиемии, с последующим присоединением острой почечной недостаточности, вызвавшей необходимость в экстренном гемодиализе. Экстренное проведение ЭСТ привело к быстрому и полному купированию симптомов злокачественного нейролептического синдрома, к прекращению дальнейшего рабдомиолиза и нарастания уровней калия, свободного миоглобина и мышечных ферментов в плазме крови, к разрешению острой почечной недостаточности и восстановлению функции почек, и позволило спасти этому пациенту жизнь. Продолжение курса ЭСТ привело и к купированию психотической и аффективной симптоматики у этого пациента [72].

Наконец, в 2018 г. опубликован самый свежий на данный момент клинический случай успешного применения ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома. В этом конкретном случае речь идёт о пожилой (67 лет) женщине с тяжёлой психотической депрессией. Этой пациентке была назначена стандартная и рекомендуемая для лечения психотической формы депрессии комбинация из одного антидепрессанта и одного антипсихотика. В качестве антипсихотика для этой пациентки был первоначально выбран оланзапин, который затем был заменён из-за его неэффективности на рисперидон [73].

В процессе перевода с оланзапина на рисперидон, который, из-за опасений ухудшения симптомов психоза

у пациентки, проводился не одномоментно, а «крест-накрест» (то есть наложением нового препарата на предыдущий, с последующим плавным снижением дозы первого препарата, вплоть до его полной отмены), в момент, когда женщина принимала оба антипсихотика одновременно, у неё развился злокачественный нейролептический синдром. Немедленная отмена обоих антипсихотиков и назначение ЭСТ в комбинации со стандартным лечением злокачественного нейролептического синдрома (бромкриптином, амантадином, корректорами) и с дофаминергическим антидепрессантом бупропионом в дозе 300 мг/сут. (бупропион здесь был выбран авторами специально из-за его дофаминергического действия, которое тоже может быть предположительно полезным при купировании злокачественного нейролептического синдрома, а также из-за его способности снижать судорожный порог, что может повысить терапевтическую эффективность ЭСТ) привели к быстрому и полному купированию всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома у этой пациентки.

Продление курса ЭСТ до 25 сеансов в сочетании с продолжением приёма бупропиона в дозе 300 мг/сут. привело и к полному купированию всех симптомов психоза и депрессии у этой пациентки, причём без каких-либо побочных эффектов. Авторы, описавшие данный клинический случай, подчеркнули, что ЭСТ является не только высокоэффективным и безопасным методом купирования злокачественного нейролептического синдрома, но также, наряду с комбинацией антидепрессанта и антипсихотика, одним из рекомендуемых всеми современными гайдами вариантов терапии первого выбора именно при психотической форме депрессии, особенно у пожилых пациентов. Об этом часто забывают. По их мнению, терапию психотической депрессии у этой пациентки вполне можно было сразу начинать именно с применения ЭСТ, не подвергая пациентку мучительному и долгому ожиданию эффекта от лекарств, риску затягивания лечения депрессии и психоза, риску его неэффективности или недостаточной эффективности, а также риску развития побочных эффектов от применения психотропных лекарств (в том числе риску развития злокачественного нейролептического синдрома), который особенно высок именно у пожилых пациентов [73].

Кроме того, эти авторы также в очередной раз подчеркнули нежелательность полинейролепсии, даже как временной меры в процессе перехода с одного антипсихотика на другой (как в данном случае, при переводе пациентки с оланзапина на рисперидон), и желательность выбора в качестве средств первой линии для лечения пожилых пациентов и пациентов с депрессивными расстройствами антипсихотиков с наименьшим экстрапирамидным и депрессогенным потенциалом, таких, как кветиапин (но не оланзапин и тем более не рисперидон) [73].

Электросудорожная терапия как корректор когнитивных побочных эффектов психофармакотерапии

Достаточно давно и хорошо известно, что одним из типичных побочных эффектов, часто наблюдаемых при применении ЭСТ, является развитие непосредственно в ходе курса ЭСТ или вскоре после его окончания тех или иных когнитивных нарушений, в частности, нарушений памяти по типу ретроградной и, в меньшей мере, фиксационной амнезии. В типичных случаях лёгкие когнитивные нарушения могут наблюдаться уже после

первых сеансов ЭСТ. В дальнейшем, в типичных случаях выраженность когнитивных нарушений, вызванных применением ЭСТ, постепенно нарастает от сеанса к сеансу к середине и концу курса ЭСТ [12].

Может наблюдаться кумулятивный характер когнитивных нарушений, вызванных применением ЭСТ. То есть, выраженность когнитивных нарушений может зависеть не только от количества и частоты проведения сеансов ЭСТ в данном конкретном курсе, но и от общего количества сеансов и курсов ЭСТ за жизнь, от длительности временных интервалов между ранее проводившимися курсами ЭСТ у данного пациента и т. п. [12].

Кроме того, степень выраженности когнитивных нарушений, вызванных применением ЭСТ, зависит от многих других параметров, таких, как возраст и пол пациента, вид общей анестезии, применяемой при ЭСТ (кетамин и/или пропофол способствуют уменьшению когнитивных нарушений), особенности премедикации (например, присутствие в ней центральных М-холиноблокаторов, таких, как атропин или скополамин, увеличивает выраженность когнитивных нарушений), особенности параллельно принимаемой лекарственной схемы (присутствие в ней препаратов лития, бензодиазепинов, антиконвульсантов или препаратов с выраженными М-холиноблокирующими свойствами, таких, как трициклические антидепрессанты или низкопотентные антипсихотики, увеличивает выраженность когнитивных нарушений), способ наложения электродов (при унилатеральной стимуляции, особенно на недоминантное полушарие, выраженность когнитивных нарушений меньше, чем при билатеральной стимуляции), а также различные параметры электровоздействия, такие, как общая доза тока в кулонах (при меньшей дозе тока – меньше и выраженность когнитивных нарушений), амплитуда тока (при меньшей амплитуде тока – меньше и выраженность когнитивных нарушений), длительность единичного импульса (короткоимпульсная ЭСТ вызывает меньше когнитивных нарушений, чем ЭСТ с более длинными импульсами), форма сигнала тока (прямоугольные импульсы вызывают меньше когнитивных нарушений, чем синусоидальный ток, причём тем меньше, чем ближе форма фронтов и спадов сигнала к идеально прямоугольной) [12].

Все эти аспекты практического применения ЭСТ уже были предметом подробного рассмотрения в нескольких других наших статьях, посвящённых минимизации когнитивных нарушений при ЭСТ.

Так или иначе, когнитивные нарушения, вызванные применением ЭСТ, обычно носят кратковременный, преходящий и обратимый (чаще всего – полностью обратимый, но, по крайней мере, почти всегда – в клинически удовлетворительной степени обратимый) характер. Описаны единичные случаи развития полностью необратимых или в значительной мере необратимых когнитивных нарушений после курса ЭСТ, или даже после одного сеанса ЭСТ. Однако такие случаи при применении ЭСТ являются редчайшей казуистикой, а не повседневной практикой ЭСТ [12].

Известный ЭСТолог, часто называемый «патриархом ЭСТ», профессор Макс Финк, считает, что ЭСТ в принципе не может вызывать необратимых когнитивных нарушений. По его мнению, все подобные случаи, описанные в литературе, могут быть обусловлены не истинными когнитивными нарушениями, развившимися вследствие

применения ЭСТ, а конверсионными, соматоформными или соматизационными расстройствами, триггером для проявления которых именно в такой форме послужил сам факт прохождения сеанса или курса ЭСТ, или же ипохондрической фиксацией на наличии когнитивных нарушений (действительных или мнимых) и преувеличением их клинической выраженности и личностной значимости (аггравацией), или же могут быть обусловлены нелечеными и прогрессирующими когнитивными нарушениями, свойственными самому психическому заболеванию (например, свойственными самой по себе депрессии или шизофрении) и отказом от дальнейшего лечения, в том числе – как раз отказом от дальнейшего прохождения курса ЭСТ [12].

С другой же стороны, также давно известно, что применение ЭСТ, несмотря на общеизвестную способность самой ЭСТ вызывать преходящие когнитивные нарушения, приводит к эффективному устранению или, по крайней мере, к значительному уменьшению выраженности когнитивных нарушений, вызванных самим психическим заболеванием (например, вызванных самой депрессией или шизофренией), к торможению прогрессирования этих когнитивных нарушений, и к значительному улучшению когнитивного функционирования пациентов с этими заболеваниями после терапевтически успешного курса ЭСТ [12].

Этот «когнитивно-сберегающий» эффект ЭСТ выражен тем сильнее, чем на более раннем этапе течения психического заболевания у данного пациента была применена ЭСТ. После многочисленных безуспешных проб различных неэффективных или недостаточно эффективных лекарств, когнитивно-сберегающий эффект ЭСТ выражен значительно меньше. Это не должно вызывать удивления, так как давно известно, что не пролеченные или неадекватно, недостаточно эффективно пролеченные психотические или аффективные эпизоды любого знака обладают кумулятивной когнитивной токсичностью, зависящей как от длительности и тяжести текущего психотического или аффективного эпизода, так и от количества, длительности и тяжести ранее перенесённых психотических или аффективных эпизодов [12].

Известно также, что не только ЭСТ, но и многие психотропные препараты обладают собственными когнитивными побочными эффектами, и способны вызывать в различной степени выраженные когнитивные нарушения. Так, например, все без исключения антипсихотики могут оказывать в разной степени выраженное неблагоприятное воздействие на когнитивное функционирование пациентов, причём как раз из-за того же самого рецепторного свойства, которое обеспечивает им саму возможность реализации их антипсихотического действия – а именно, из-за их антагонизма к D_2 подтипу дофаминовых рецепторов [13, 74].

В самом деле, известно, что достаточная степень блокады D_2 рецепторов в мезолимбической системе обеспечивает саму возможность реализации антипсихотического эффекта. Однако антипсихотики не избирательны к D_2 рецепторам разных областей головного мозга. Введение антипсихотиков приводит к неселективной блокаде D_2 рецепторов по всему головному мозгу, в том числе и там, где это не только не нужно, но и нежелательно. Именно это и приводит к развитию целого ряда типичных побочных эффектов, наблюдаемых при лечении антипсихотиками [13, 74].

Так, например, блокада D_2 рецепторов в нигростриарной системе приводит к развитию экстрапирамидного синдрома и акатизии. Блокада D_2 рецепторов в эмоциональных центрах лимбической системы приводит к притуплению чувств и эмоций, к развитию ангедонии и нейрорепитической депрессии. Блокада D_2 рецепторов гипоталамуса и гипофиза приводит к развитию гиперпролактинемии. А блокада D_2 рецепторов мезокортикальной системы и, в частности, префронтальной коры – приводит к развитию нейрорепитик-индуцированного дефицитарного синдрома и нейрорепитик-индуцированных когнитивных нарушений [13, 74].

Неблагоприятное воздействие тех или иных конкретных антипсихотиков на когнитивное функционирование пациентов также бывает связано с наличием у данного конкретного антипсихотика таких нежелательных – и неблагоприятных для сохранности когнитивной функции – рецепторных свойств, как H_1 гистаминоблокирующая, α_1 адреноблокирующая, М-холиноблокирующая активность. По аналогичным причинам могут оказывать неблагоприятное воздействие на когнитивные функции пациентов, например, трициклические антидепрессанты. А достаточно часто наблюдаемое в клинической практике неблагоприятное воздействие антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на когнитивное функционирование пациентов, а также вызываемые ими притупление эмоций, апатию и ангедонию, связывают с ограниченностью спектра нейрорепитического действия антидепрессантов этой группы только серотонинергической системой, и с реципрокным снижением уровней дофамина и норадреналина в префронтальной коре и в эмоциональных центрах лимбической системы [13, 74].

Именно с целью уменьшения вышеописанных проблем, в разной степени свойственных всем антипсихотикам как классу, и были синтезированы и внедрены в клиническую практику различные антипсихотики второго и третьего поколений. Они действительно обладают меньшими когнитивными побочными эффектами, чем антипсихотики первого поколения. Они минимизируют нежелательное для сохранности когнитивной функции, а также для сохранности энергии и мотивации угнетение дофаминергической активности в префронтальной коре благодаря тем же рецепторным свойствам, которые придают им «типичность» и способность вызывать меньше проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии, нейрорепитик-индуцированного дефицитарного синдрома, нейрорепитических депрессий – то есть, либо благодаря блокаде серотониновых $5-HT_{2A/C}$ рецепторов и вызываемому ею реципрокному повышению уровня дофамина (как, например, в случае оланзапина, азеланапина или кветиапина), либо благодаря тому, что они являются не полными антагонистами, а парциальными агонистами D_2 дофаминовых рецепторов, в сочетании с парциальным агонизмом к $5-HT_{1A}$ серотониновым рецепторам (как, например, в случае арипипразола, брекспипразола и карипразина) [13, 74].

При поиске и синтезе новых перспективных антипсихотиков третьего поколения, в некоторых случаях препарату целенаправленно придавались свойства блокатора $5-HT_6$ и/или $5-HT_7$ серотониновых рецепторов, поскольку известно, что блокада именно этих двух подтипов серотониновых рецепторов способствует улучшению когнитив-

ного функционирования пациентов, а также проявлению антидепрессивного действия. Такой подход был применён, в частности, при создании луразидона. При поиске и синтезе новых перспективных антидепрессантов, такой же подход (с целенаправленным приданием препарату 5-HT₆ и 5-HT₇ блокирующих свойств) был применён при создании вортиоксетина [13].

Тем не менее, несмотря на создание всё новых и новых антипсихотиков и антидепрессантов с прокогнитивными свойствами или, как минимум, с меньшими когнитивными побочными эффектами, по сравнению с ранее созданными препаратами – как проблема фармакогенных когнитивных нарушений, которые всё ещё могут возникать при терапии различными психотропными препаратами (даже самыми современными), так и проблема недостаточной эффективности существующих лекарств в отношении уменьшения выраженности когнитивных нарушений, свойственных самому психическому заболеванию (будь то депрессия или шизофрения) – продолжает оставаться весьма острой проблемой современной психиатрии [13, 74].

В свете того, что ЭСТ обладает выраженными продофаминергическими свойствами, проявляющимися, в частности, в уменьшении под её влиянием проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии (что описывалось выше в соответствующих разделах), а также в свете того, что ЭСТ, наряду с антипсихотическим, антиманиакальным и антидепрессивным действием, проявляет также «когнитивно-сберегающие свойства», устраняет или уменьшает вызванные болезнью когнитивные нарушения и улучшает когнитивное функционирование пациентов с соответствующими психическими заболеваниями, причём тем в большей мере, чем на более раннем этапе психического заболевания была применена ЭСТ, большой интерес учёных и специалистов-практиков вызвало изучение вопроса о том, может ли ЭСТ также служить эффективным корректором фармакогенных когнитивных нарушений, вызванных применением антипсихотиков [13, 74].

Эффективность и безопасность ЭСТ как корректора когнитивных побочных эффектов психофармакотерапии

В 2011 г. было опубликовано описание клинического случая терапевтически резистентной шизофрении, частично резистентной даже к монотерапии клозапином (300 мг/сут.). Терапевтическая ситуация осложнялась тем, что поднимать дозу клозапина далее мешала плохая переносимость этим пациентом седативных (H₁ гистаминоблокирующих) и антихолинергических побочных эффектов клозапина. В том числе отмечалось неблагоприятное влияние этих рецепторных свойств клозапина на память у данного пациента. В то же время другие антипсихотики у этого пациента ранее были неэффективны и/или плохо переносились из-за выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии. Это делало нецелесообразной или невозможной в данном конкретном случае общепринятую стратегию комбинирования клозапина с каким-либо другим антипсихотиком с целью преодоления частичной резистентности к клозапину [75].

В качестве выхода из этой трудной терапевтической ситуации вышеупомянутому пациенту был назначен курс ЭСТ на фоне продолжения приёма 300 мг/сут. клозапина. Всего данному пациенту было проведено 12 сеансов унилатеральной ЭСТ с правосторонним наложением

электродов, на фоне продолжения лечения клозапином. Такое комбинированное лечение привело не только к значительному снижению показателей позитивной и негативной симптоматики шизофрении по шкале PANSS и показателей депрессии по шкале HAM-D, но и к улучшению параметров когнитивного функционирования пациента во всех исследованных субдоменах [75].

Авторы, описавшие данный клинический случай, предположили, что ЭСТ в комбинации с клозапином может быть эффективным и безопасным методом лечения для пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, в том числе в случаях, частично резистентных даже к монотерапии клозапином, а также в случаях плохой переносимости высоких доз клозапина и/или в случаях невозможности или нецелесообразности комбинирования клозапина с другими антипсихотиками. Кроме того, они отметили, что в подобных случаях ЭСТ, возможно, способна уменьшить не только когнитивные нарушения, свойственные самой по себе шизофрении, но и те когнитивные нарушения, которые вызваны применением клозапина, и сыграть для клозапина роль своеобразного корректора [75].

В 2017 г. был описан другой интересный клинический случай пациента с терапевтически резистентной шизофренией, частично резистентной не только к монотерапии клозапином, но и к комбинации клозапина с арипипразолом. У этого пациента адъювантное применение ЭСТ (5 сеансов унилатеральной ЭСТ с правосторонним наложением электродов) в сочетании с продолжением приёма клозапина и арипипразола, привело не только к заметному уменьшению позитивных и негативных симптомов шизофрении, к снижению выраженности сопутствующей депрессивной симптоматики, но и к купированию вызванной арипипразолом акатизии, а также к значительному улучшению когнитивного функционирования пациента [76].

В 2015 г. были опубликованы результаты одного открытого проспективного исследования, в котором ставилась задача изучить, как влияет адъювантное назначение ЭСТ в дополнение к различным антипсихотикам на показатели оперативной памяти, концентрации внимания и исполнительные функции у пациентов с шизофренией. В это исследование вошли в общей сложности 27 пациентов (14 мужчин и 13 женщин), в возрасте от 21 года до 55 лет. Средний возраст участников исследования составил 32,8 года, а средняя продолжительность заболевания до включения в исследование – 8,5 лет [77].

Авторы этого исследования сумели показать, что после проведённого курса ЭСТ на фоне продолжения приёма антипсихотиков у большинства принявших участие в исследовании пациентов с шизофренией наблюдается улучшение показателей концентрации внимания, рабочей памяти и исполнительных функций, по сравнению с состоянием до начала курса ЭСТ. У меньшей части пациентов с этим заболеванием после окончания курса ЭСТ не наблюдалось никакой существенной разницы в показателях рабочей памяти, концентрации внимания или исполнительных функций, по сравнению с состоянием до начала курса ЭСТ. Ни у одного из принявших участие в исследовании пациентов после окончания курса ЭСТ не было зарегистрировано ухудшения этих параметров когнитивного функционирования, по сравнению с состоянием до начала курса ЭСТ [77].

Авторы данного исследования сделали вывод, что, вопреки традиционным опасениям о том, что ЭСТ сама может вызывать или усугублять когнитивные нарушения, в действительности адъювантное применение ЭСТ в дополнении к лечению антипсихотиками в большинстве случаев приводит к улучшению нейропсихологических параметров когнитивного функционирования пациентов с шизофренией. Более того, даже при отсутствии положительного влияния проведённого курса ЭСТ на когнитивную функцию у этих пациентов применение ЭСТ, во всяком случае, не оказывает негативного влияния на их когнитивное функционирование [77].

В 2018 г. были опубликованы результаты ещё одного открытого проспективного исследования, в котором отчасти ставилась цель изучить, как влияет адъювантное применение ЭСТ в дополнение к различным антипсихотикам на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией. При этом оценивалось влияние ЭСТ как на когнитивные нарушения, свойственные самой шизофрении, так и на фармакогенные когнитивные нарушения, связанные с применением антипсихотиков. В этом исследовании принял участие в общей сложности 31 пациент с шизофренией (из них 16 мужчин и 15 женщин). Средний возраст участников исследования составил 34,1 года, а средняя продолжительность заболевания до включения в данное исследование – 11,1 года [78].

Авторы данного исследования оценивали динамику позитивных и негативных симптомов шизофрении (по шкале PANSS), динамику сопутствующей депрессии (по шкале HAM-D), общее клиническое впечатление (по шкале CGI), а также когнитивное функционирование пациентов (в частности, такие его параметры, как словесная память, зрительная память, рабочая память, скорость психомоторных реакций, беглость речи, исполнительные функции) до начала курса ЭСТ и после его завершения [78].

В результате проведения этого исследования авторам удалось показать, что адъювантное применение ЭСТ в дополнение к антипсихотикам у пациентов с шизофренией не только приводит к снижению показателей позитивной и негативной симптоматики шизофрении, измеренных по шкале PANSS, и показателей депрессии, измеренных по шкале HAM-D, но и к улучшению общего клинического впечатления, к уменьшению симптоматики экстрапирамидного синдрома и акатизии, а также к улучшению показателей в нескольких субдоменах когнитивного функционирования (хотя и не во всех). При этом наряду с уменьшением когнитивных нарушений, свойственных шизофрении как таковой, уменьшились также когнитивные нарушения, связанные именно с применением антипсихотиков, такие, как брадипсихизм. Какого-либо ухудшения когнитивных функций, связанного с применением ЭСТ, ни у одного из пациентов зафиксировано не было [78].

Авторы данного исследования заключили, что адъювантное применение ЭСТ в дополнение к антипсихотикам является эффективным и безопасным методом не только для потенцирования антипсихотического, антинегативного и антидепрессивного действия антипсихотиков и для преодоления резистентности к ним, с одновременным уменьшением вызванных применением антипсихотиков проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии, но также и для улучшения когнитивного функциониро-

вания пациентов с шизофренией, причём не только для уменьшения когнитивных нарушений, свойственных самой по себе шизофрении, но и для уменьшения фармакогенных когнитивных нарушений, вызванных применением антипсихотиков, а также для уменьшения нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома [78].

Электросудорожная терапия как корректор сердечно-сосудистых побочных эффектов психотерапии

Различные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, развивающиеся на фоне лечения антипсихотиками, являются достаточно распространённой подгруппой побочных эффектов, наблюдаемых при лечении этим классом психотропных препаратов. Среди частых сердечно-сосудистых побочных эффектов, в разной степени свойственных различным антипсихотикам, наблюдаются такие, как ортостатическая гипотензия и/или тахикардия, бессимптомное удлинение интервала QT на электрокардиограмме, различные неопасные для жизни сердечные аритмии [79].

К более редким, но также возможным сердечно-сосудистым побочным эффектам, иногда наблюдаемым при лечении антипсихотиками, относятся жизнеугрожающие сердечные аритмии, включая эпизоды пируэтной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, случаи внезапной сердечной смерти, а также развитие эозинофильного миокардита или кардиомиопатии [79].

Несмотря на то, что ЭСТ является известным фактором риска развития сердечных аритмий непосредственно во время проведения самого сеанса ЭСТ, в литературе документировано антиаритмическое действие курса ЭСТ. Мы уже упоминали ранее о том, что в литературе документировано, в частности, спонтанное восстановление после курса ЭСТ нормального сердечного ритма при фибрилляции предсердий, ранее не поддававшейся ни воздействию антиаритмических препаратов, ни электрической кардиоверсии [12].

Точно так же, несмотря на то, что ЭСТ является известным фактором риска развития постсеансовой ортостатической гипотензии и/или тахикардии непосредственно в первые минуты или часы после сеанса, в литературе документирован положительный терапевтический эффект от проведения курса ЭСТ на проявления резистентной ортостатической гипотензии и тахикардии, а также на другие признаки соматоформной вегетативной дисфункции или вегетативных дисфункций иной природы [12].

Эти антиаритмические и вегетостабилизирующие свойства ЭСТ, постепенно развивающиеся в ходе курса ЭСТ, возможно, связаны с уменьшением под её влиянием гиперкатехоламинемии и гиперкортизолемии, со стабилизацией работы оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и с нормализацией центральной регуляции работы сердца и тонуса сосудов под влиянием ЭСТ [12].

Наличие у ЭСТ антиаритмической и вегетостабилизирующей активности логически привело учёных к мысли о целесообразности изучения вопроса о том, как влияет одновременное с лечением антипсихотиками проведение курса ЭСТ на величину интервала QT, на риск сердечных аритмий при применении антипсихотиков, а также на проявления ортостатической гипотензии и тахикардии и другие признаки вегетативных дисфункций, вызываемых приёмом антипсихотиков [80].

Эффективность и безопасность ЭСТ в качестве корректора сердечно-сосудистых побочных эффектов антипсихотической терапии

Хорошо известно, что бессимптомное удлинение интервала QT, нередко наблюдаемое при различных заболеваниях сердца или при приёме некоторых лекарственных препаратов (не только антипсихотиков, и даже не только психотропных препаратов), отражает возможную нестабильность сердечного ритма и повышенный риск развития эпизодов жизнеопасных сердечных аритмий, в том числе эпизодов пируэтной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, а также повышенный риск внезапной сердечной смерти [80].

Действительно, исследования показывают попарную статистическую корреляцию между дозой и длительностью приёма антипсихотиков, особенно тех, которые, согласно исследованиям, в наибольшей мере склонны удлинять интервал QT, клинически зафиксированными на электрокардиограмме аномалиями сердечного ритма (в первую очередь удлинением интервала QT) и повышением риска жизнеопасных сердечных аритмий и частоты внезапной сердечной смерти [80].

В свете того, что ЭСТ обладает документированными в литературе антиаритмическими свойствами, одна группа авторов в 2004 г. предприняла пилотное открытое проспективное исследование, посвящённое изучению вопроса о том, как влияет одновременное с лечением антипсихотиками проведение курса ЭСТ на величину интервала QT и на степень удлинения интервала QT под влиянием антипсихотиков [80].

В этом исследовании приняли участие 20 стационарных пациентов с шизофренией, уже получавших различные антипсихотики к моменту начала исследования. У всех 20 пациентов на момент начала исследования (до получения первого сеанса ЭСТ) уже имелось вызванное приёмом антипсихотиков бессимптомное аномальное удлинение как интервала QT, так и скорректированного интервала QT (QT_c) [80].

Через три дня после окончания курса ЭСТ, одновременно с оценкой психического состояния пациентов (выраженности симптомов шизофрении по шкале BPRS), авторами данного исследования был проведён повторный замер интервала QT на электрокардиограмме и повторный расчёт величины скорректированного интервала QT (QT_c). При этом авторам исследования удалось показать, что адьювантное к лечению антипсихотиками применение ЭСТ приводит не только к улучшению психического состояния пациентов, к уменьшению выраженности позитивной и негативной симптоматики шизофрении, но и к стабилизации сердечного ритма, к уменьшению тахикардии, и к значительному сокращению или нормализации патологически удлинённого интервала QT и, в меньшей мере, скорректированного интервала QT (QT_c) [80].

Авторы этого исследования сделали вывод, что адьювантное применение ЭСТ может быть эффективным и безопасным методом не только для потенцирования терапевтического эффекта антипсихотиков и для улучшения психического состояния пациентов с шизофренией, но и для повышения сердечно-сосудистой безопасности при лечении антипсихотиками и для коррекции некоторых сердечно-сосудистых побочных эффектов, свойственных этой группе психотропных препаратов, в частности, для коррекции чрезмерного удлинения ин-

тервала QT. По их мнению, ЭСТ заслуживает дальнейшего изучения в этом качестве [80].

В 2014 г. описан интересный клинический случай 60-летнего мужчины с шизофренией, который ранее на протяжении более чем 20 лет хорошо переносил высокие дозы типичных антипсихотиков (200 мг/мес. галоперидола деканоата). Однако при попытке перевода его, из-за развития на пролонге галоперидола выраженных поздних дискинезий, на рисперидон (2–3 мг/сут.), а затем, при неудаче этого перевода, на палиперидон (3 мг/сут.), у этого пациента развилась тяжёлая, полирезистентная ортостатическая гипотензия [81].

Несмотря на то, что назначенная этому пациенту доза палиперидона была низкой (всего 3 мг/сут.), а сам палиперидон не отличается мощным α_1 адреноблокирующим действием, особенно в сопоставлении с такими антипсихотиками, как кветиапин или клозапин, ортостатическая гипотензия, развившаяся у этого пациента при применении палиперидона, оказалась настолько тяжёлой и полирезистентной, что потребовала поэтапного применения целого комплекса лечебных мер: компрессионных чулок, физических упражнений, назначения обильного питья воды, приёма таблеток поваренной соли и калия хлорида, затем, когда эффект от этих мер оказался недостаточным, добавления 225 мг/сут. венлафаксина, затем добавления также 0,2 мг/сут. флудрокортизона (кортинеффа, синтетического минералокортикоида), затем добавления также 10 мг три раза в сутки мидодрина (периферического α_1 адренергического агониста), и в конце концов добавления также 10 мг/сут. пролонгированного амфетамина (Adderall XR, психостимулятор с дофаминергическими и норадренергическими свойствами) [81].

Только на такой комбинированной терапии авторам цитируемой нами статьи удалось, наконец, добиться более или менее удовлетворительных результатов как в отношении купирования проявлений ортостатической гипотензии, стабилизации артериального давления и предотвращения ортостатических обмороков у этого пациента, так и в отношении улучшения его психического состояния [81].

Однако хотя каждое из этих поэтапно вводимых назначений у данного пациента было обоснованным, и получившуюся в результате схему лечения нельзя назвать полипрагмазией, сложность этой лекарственной схемы порождала и у лечащего врача, и у самого пациента естественное желание её упростить. Кроме того, эффект данной схемы лечения как в отношении симптоматики шизофрении, так и в отношении симптоматики ортостатической гипотензии, вызванной приёмом палиперидона, хотя и был сочтён удовлетворительным, но был далёк от понятий «хороший» или «отличный» эффект. У этого пациента также сохранялась симптоматика поздней дискинезии, лишь отчасти маскировавшаяся приёмом 3 мг/сут. палиперидона [81].

С учётом того, что ЭСТ обладает как общеизвестными антипсихотическими и антидепрессивными свойствами, так и эффективностью в отношении симптоматики поздних дискинезий, и вегетостабилизирующими свойствами, которые проявляются, в частности, в документированном в литературе уменьшении симптоматики ортостатической гипотензии и тахикардии на фоне соматоформной вегетативной дисфункции или на фоне вегетативных дисфункций иной природы, авторы ци-

тируемой нами статьи предположили, что проведение курса ЭСТ на фоне продолжения приёма лекарств может помочь данному пациенту как в отношении симптомов собственно шизофрении, так и в отношении симптомов поздней дискинезии, вызванных многолетним приёмом галоперидола, а также в отношении симптомов ортостатической гипотензии, вызванных приёмом палиперидона, и может позволить в итоге упростить лекарственную схему [81].

Эта терапевтическая стратегия увенчалась успехом. После окончания курса ЭСТ, состоявшего из 9 сеансов с унилатеральным правосторонним наложением электродов, у данного пациента не только значительно улучшилось психическое состояние, купировались симптомы депрессии и психоза, но также уменьшились проявления поздней дискинезии, улучшилась переносимость ортостатической нагрузки и уменьшились проявления ортостатической гипотензии, вызванные приёмом палиперидона. Это позволило упростить лекарственную схему, убрав из неё часть лекарств, которые первоначально назначались поэтапно для коррекции тяжёлой, полирезистентной ортостатической гипотензии, развившейся на фоне приёма палиперидона у этого пациента [81].

Авторы, описавшие данный клинический случай, предположили, что ЭСТ может быть эффективным и безопасным средством коррекции ортостатической гипотензии и тахикардии, возникающих на фоне приёма антипсихотиков, в том числе – в случаях, подобных описанному ими случаю, то есть в случаях, полностью или частично резистентных к стандартным средствам ступенчатой, поэтапной фармакологической коррекции ортостатической гипотензии и тахикардии. Важным дополнительным преимуществом применения ЭСТ в таких целях, согласно их выводам, является попутное потенцирование с помощью ЭСТ антипсихотического и антидепрессивного действия лекарств и попутное уменьшение проявлений экстрапирамидного синдрома, в том числе такой трудно поддающейся терапии, и часто рассматриваемой как необратимая, экстрапирамидной симптоматики, как поздние дискинезии [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведённых нами данных литературы, ЭСТ является эффективным и безопасным методом коррекции целого ряда побочных эффектов, возникающих при лечении антипсихотиками, в том числе таких проявлений экстрапирамидного синдрома, как лекарственный паркинсонизм, акатизия, поздние дискинезии и поздние дистонии, ятрогенная кататония, злокачественный нейролептический синдром. Кроме того, ЭСТ также способна уменьшать или полностью устранять нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, нейролептик-индуцированные когнитивные нарушения, купировать нейролептические депрессии.

Применение ЭСТ в комбинации с антипсихотиками может также способствовать стабилизации сердечного ритма, уменьшению патологически удлинённого под их влиянием интервала QT, профилактике возникновения сердечных аритмий на фоне лечения этими препаратами, уменьшению выраженности или полному купированию вегетативных нарушений, вызванных приёмом антипсихотиков, в том числе проявлений ортостатической гипотензии и тахикардии.

Совокупность этих свойств ЭСТ может позволить в ряде случаев значительно упростить лекарственную схему и избежать полипрагмазии, отказавшись от части препаратов, предназначенных, например, для коррекции проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии, или для уменьшения нейролептической депрессии, или для устранения симптомов ортостатической гипотензии и тахикардии у того или иного пациента.

Ещё более важно то, что применение ЭСТ часто оказывается эффективным средством коррекции вышеуказанных побочных эффектов, возникающих на фоне лечения антипсихотиками, даже в тех случаях, когда стандартные средства фармакологической коррекции этих побочных эффектов не возымели никакого действия, либо когда эффект этих средств оказался недостаточным, либо когда у пациента наблюдается плохая переносимость или полная непереносимость фармакологических корректоров.

Кроме того, ЭСТ способна не только устранить или уменьшить вышеупомянутые побочные эффекты, возникающие при лечении антипсихотиками, и улучшить их переносимость, но и оказать попутно положительное лечебное воздействие на ту самую психическую, неврологическую или наркологическую патологию, по поводу которой изначально и были назначены антипсихотики, и помочь преодолению имеющейся полной или частичной резистентности к лекарственной терапии.

Здесь важно напомнить, что ЭСТ обладает уникальным широким спектром психотропных и нейротропных эффектов – антидепрессивным, антиманиакальным, нормотимическим, антипсихотическим, антикататоническим, антиобсессивным, анальгетическим, противосудорожным, антипаркинсоническим, антиакатизивным, антидискинетическим, вегетостабилизирующим.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность Александру Ильичу Нельсону за неоценимую помощь, критические замечания и советы, высказанные им в процессе подготовки авторами данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kadiyala PK, Kadiyala LD. Anaesthesia for electroconvulsive therapy: An overview with an update on its role in potentiating electroconvulsive therapy. *Indian J Anaesth*. 2017; 61(5): 373-380. doi: 10.4103/ija.IJA_132_17
2. Sundstedt KK, Burton MC, Shah R, Lapid MI. Preanesthesia medical evaluation for electroconvulsive therapy: a review of the literature. *J ECT*. 2014; 30: 35-42. doi: 10.1097/YCT.0b013e3182a3546f
3. Bartolommei N, Lattanzi L, Callari A, Cosentino L, Luchini F, Mauri M. Catatonia: a critical review and therapeutic recommendations. *Journal of Psychopathology*. 2012; 18: 234-246.
4. Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MA, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J Psychopharmacol*. 2014; 28(2): 99-105. doi: 10.1177/0269881113507639
5. Medda P, Toni C, Perugi G. The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014; 30: 275-282. doi: 10.1097/YCT.0000000000000160
6. Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, Michel V, Guehl D, Rotge JY, Burbaud P. Refractory status epilepticus: electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy. *Seizure*. 2012; 21(9): 661-664. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.010
7. Марынич И.Н., Быков Ю.В., Нежинский Б.В. *Использование электросудорожной терапии для коррекции аффективных расстройств у больных алкоголизмом с целью*

стабилизации ремиссии. [Электронный ресурс]. URL: <https://psychoanimatology.org/modules/articles/article.php?id=43>

8. Марынич И.Н., Быков Ю.В., Нежинский Б.В. Применение электросудорожной и атропинокоматозной терапии в комплексном лечении тяжёлых форм алкогольной зависимости. [Электронный ресурс]. URL: <https://psychoanimatology.org/modules/articles/article.php?id=51>
9. Марынич И.Н., Быков Ю.В., Нежинский Б.В. Терапевтическая эффективность электросудорожной терапии в раннем постабстинентном периоде у больных алкоголизмом. [Электронный ресурс]. URL: <https://psychoanimatology.org/modules/articles/article.php?id=44>
10. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 2: CD000076. doi: 10.1002/14651858.CD000076.pub2
11. Singh A, Kar SK. How electroconvulsive therapy works?: Understanding the neurobiological mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017; 15(3): 210-221. doi: 10.9758/cpn.2017.15.3.210
12. Нельсон А.И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2005.
13. Malhotra AK, Litman RE, Pickar D. Adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 1993; 9(6): 429-436. doi: 10.2165/00002018-199309060-00005
14. Saltz BL, Robinson DG, Woerner MG. Recognizing and managing antipsychotic drug treatment side effects in the elderly. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*. 2004; 6(Suppl 2): 14-19.
15. Carlson HE, Correll CU. Adverse effects of antipsychotics and mood stabilizers. *Psychiatric times*. 2007; 25(1). URL: <https://www.psychiatristimes.com/adverse-effects-antipsychotics-and-mood-stabilizers>
16. Morrison P, Meehan T, Stomski NJ. Australian case managers' perceptions of mental health consumers use of antipsychotic medications and associated side-effects. *Int J Ment Health Nurs*. 2015; 24(2): 104-111. doi: 10.1111/inm.12118
17. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005; 80(1): 19-32. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.014
18. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149(1): 33-45. doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.013
19. Stomski NJ, Morrison P, Meyer A. Antipsychotic medication side effect assessment tools: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016; 50(5): 399-409. doi: 10.1177/0004867415608244
20. Lader M. Some adverse effects of antipsychotics: Prevention and treatment: Current concepts and future prospects. *J Clin Psychiatry Suppl*. 1999; 60(S12): S18-S21.
21. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Lacro JP, Dolder CR, Peng X. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. 2008; 2: 67-77. doi: 10.2147/ppa.s2940
22. Chapman SC, Horne R. Medication nonadherence and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(5): 446-452. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283642da4
23. Carlini ELDA, Nappo SA. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2003; 25(4): 200-205. doi: 10.1590/s1516-44462003000400004
24. Hamer S, Haddad PM. Adverse effects of antipsychotics as outcome measures. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007; 191(S50): s64-s70. doi: 10.1192/bjp.191.50.s64
25. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2013.
26. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Case studies. Volume 2*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge university press; 2015.

27. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2017.
28. Mukherjee S, Debsikdar V. Absence of neuroleptic-induced parkinsonism in psychotic patients receiving adjunctive electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1994; 10(1): 53-58.
29. Factor SA, Molho ES, Brown DL. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995; 7(3): 304-307. doi: 10.1176/jnp.7.3.304
30. Vela L, Jiménez Morón D, Sánchez C, Pareja JA, Barón M. Camptocormia induced by atypical antipsychotics and resolved by electroconvulsive therapy. *Mov Disord*. 2006; 21(11): 1977-1980. doi: 10.1002/mds.21101
31. Baez MA, Avery J. Improvement in drug-induced parkinsonism with electroconvulsive therapy. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011; 9(3): 190-193. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.04.005
32. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы. [Электронный ресурс]. URL: https://con-med.ru/upload/iblock/eaa/psi_akatisia2.pdf
33. Hermesh H, Aizenberg D, Friedberg G, Lapidot M, Munitz H. Electroconvulsive therapy for persistent neuroleptic-induced akathisia and parkinsonism: A case report. *Biol Psychiatry*. 1992; 31(4): 407-411. doi: 10.1016/0006-3223(92)90235-r
34. Caspi N, Levine J. Treatment of resistant akathisia with ECT: a case report. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1993; 30(3): 175-178.
35. Van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophrenia Bull*. 1999; 25(4): 741-748. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033415
36. Havaki-Kontaxaki BJ, Kontaxakis VP, Margariti MM, Paplos KG, Christodoulou GN. Treatment of severe neuroleptic-induced tardive torticollis. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 2(1): 9. doi: 10.1186/1475-2832-2-9
37. Besson JAO, Palin AN. Tardive dyskinesia, depression and ECT. *Br J Psychiatry*. 1991; 159(3): 446. doi: 10.1192/bjp.159.3.446a
38. Gupta S, Mosnik D, Black DW, Berry S, Masand PS. Tardive dyskinesia: review of treatments past, present, and future. *Ann Clin Psychiatry*. 1999; 11(4): 257-266. doi: 10.1023/a:1022369614773
39. Kennedy R, Mittal D, O'Jile J. Electroconvulsive therapy in movement disorders: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003; 15(4): 407-421. doi: 10.1176/jnp.15.4.407
40. Byrne W, White L, Parella M, Adams R, Harvey PD, Davis KL. Tardive dyskinesia in a chronically institutionalized population of elderly schizophrenic patients: prevalence and association with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998; 13(7): 473-479. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199807)13:7<473::aid-gps800>3.0.co;2-z
41. Woerner MG, Alvir JMJ, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(11): 1521-1528. doi: 10.1176/ajp.155.11.1521
42. Yasui-Furukori N, Kikuchi A, Katagai H, Kaneko S. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 1209-1212. doi: 10.2147/NDT.S62490.
43. Chacko RC, Root L. ECT and tardive dyskinesia: two cases and a review. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44(7): 265-266.
44. Gosek E, Weller R. Improvement of tardive dyskinesia associated with electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis*. 1988; 176(2): 120-122. doi: 10.1097/00005053-198802000-00009
45. Malek-Ahmadi P, Weddige R. Tardive dyskinesia and electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1988; 4(4): 328-331.
46. Roth SD, Mukherjee S, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy in a patient with mania, parkinsonism, and tardive dyskinesia. *Convuls Ther*. 1988; 4(1): 92-97.
47. Hay DP, Hay L, Blackwell B, Spiro HR. ECT and tardive dyskinesia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1990; 3(2): 106-109. doi: 10.1177/089198879000300209

48. Sandyk R. The relationship between ECT responsiveness and subtypes of tardive dyskinesia in bipolar patients. *Int J Neurosci*. 1990; 54(3-4): 315-319. doi: 10.3109/00207459008986650
49. Hanin B, Lerner Y, Srouf N. An unusual effect of ECT on drug-induced parkinsonism and tardive dystonia. *Convuls Ther*. 1995; 11(4): 271-274.
50. Uçok A, Uçok G. Maintenance ECT in a patient with catatonic schizophrenia and tardive dyskinesia. *Convuls Ther*. 1996; 12(2): 108-112.
51. Nobuhara K, Matsuda S, Okugawa G, Tamagaki C, Kinoshita T. Successful electroconvulsive treatment of depression associated with a marked reduction in the symptoms of tardive dyskinesia. *J ECT*. 2004; 20(4): 262-263. doi: 10.1097/00124509-200412000-00014
52. Sienaert P, Peuskens J. Remission of tardive dystonia (blepharospasm) after electroconvulsive therapy in a patient with treatment-refractory schizophrenia. *J ECT*. 2005; 21(2): 132-134. doi: 10.1097/01.yct.0000167464.79327.0d
53. Sharma A, Hammer S, Egbert M, Sorrell JH. Electroconvulsive therapy and ocular dystonia. *J ECT*. 2007; 23(3): 181-182. doi: 10.1097/YCT.0b013e31806548e4
54. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissalde B, Peigne F. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol*. 1960; 118(1): 145-152.
55. Беккер ПА, Быков ЮВ, Морозов ПВ. Выдающиеся психиатры XX века. М.: ИД «Городец»; 2019.
56. Ruiz P. Addressing co-occurring disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2017; 15(4): 9s-10s. doi: 10.1176/appi.focus.154511
57. Wysokiński A. Intensive electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome – case report. *Psychiatr Danub*. 2012; 24(2): 219-222.
58. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (6): 870-876. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.870
59. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals*. 2000; 30(5): 314-321. doi: 10.3928/0048-5713-20000501-09
60. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1988; 24(1): 25-29.
61. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*. 1993; 77(1): 185-202. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30278-4
62. Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundörfer G, et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37(Suppl 1): S54-64. doi: 10.1055/s-2004-815511
63. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44(9): 838-840. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800210090015
64. Harland CC, O'Leary MM, Winters R, Owens J, Hayes B, Melikian V. Neuroleptic malignant syndrome: a case for electroconvulsive therapy. *Postgrad Med J*. 1990; 66(771): 49-51. doi: 10.1136/pgmj.66.771.49
65. Verwiel JM, Verwey B, Heinis C, Thies JE, Bosch FH. Successful electroconvulsive therapy in a pregnant woman with neuroleptic malignant syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994; 138(4): 196-199.
66. McKinney P, Kellner C. Multiple ECT late in the course of neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*. 1997; 13(4): 269-273.
67. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999; 33(5): 650-659. doi: 10.1080/j.1440-1614.1999.00630.x
68. Nisijima K, Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT*. 1999; 15(2): 158-163.
69. Kucia K, Warchala A. The application of electroconvulsive therapy in neuroleptic malignant syndrome treatment in a patient with catatonic schizophrenia. *Wiad Lek*. 2005; 58(9-10): 572-574.
70. Pandya HN, Keyes MJ, Christenson BC. Electroconvulsive therapy in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome and pulmonary embolism: a case report. *Psychiatry (Edmont)*. 2007; 4(4): 21.
71. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK, Soni HG, Joshi AS, Sahastrabudhe GS. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2008; 56: 49-50.
72. San Gabriel MC, Eddula-Changala B, Tan Y, Longshore CT. Electroconvulsive in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome and rhabdomyolysis. *J ECT*. 2015; 31(3): 197-200. doi: 10.1097/YCT.0000000000000184
73. Foguet-Boreu Q, Coll-Negre M, Serra-Millàs M, Cavalleria-Verdaguer M. Neuroleptic malignant syndrome: a case responding to electroconvulsive therapy plus bupropion. *Clin Pract*. 2018; 8(1): 1044. doi: 10.4081/cp.2018.1044
74. Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10(1): 43-57. doi: 10.1586/ern.09.143
75. Biedermann F, Pfaffenberger N, Baumgartner S, Kemmler G, Fleischhacker WW, Hofer A. Combined clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia: clinical and cognitive outcomes. *J ECT*. 2011; 27(4): e61-e62. doi: 10.1097/YCT.0b013e31821a8f05
76. Rayikanti R, Lentowicz I, Birur B, Li L. Combined antipsychotics and electroconvulsive therapy in an acutely psychotic patient with treatment-resistant schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 2017; 47(2): 57-62.
77. Pawełczyk A, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk T, Rabe-Jabłońska J. Is there a decline in cognitive functions after combined electroconvulsive therapy and antipsychotic therapy in treatment-refractory schizophrenia? *J Nerv Ment Dis*. 2015; 203(3): 182-186. doi: 10.1097/NMD.0000000000000259
78. Vuksan Čusa B, Klepac N, Jakšić N, Bradaš Z, Božičević M, Palac N, et al. The effects of electroconvulsive therapy augmentation of antipsychotic treatment on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT*. 2018; 34(1): 31-34. doi: 10.1097/YCT.0000000000000463
79. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 2000; 23(3): 215-228. doi: 10.2165/00002018-200023030-00004
80. Nahshoni E, Manor N, Bar F, Stryer R, Zalsman G, Weizman A. Alterations in QT dispersion in medicated schizophrenia patients following electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004; 14(2): 121-125. doi: 10.1016/S0924-977X(03)00098-1
81. Gambhir S, Sandersfeld N, D'Mello D. A case of severe, refractory antipsychotic-induced orthostatic hypotension. *Medical Student Research Journal*. 2014; 4(Fall): 15-17. doi: 10.3402/msrj.v3i0.201337

REFERENCES

1. Kadiyala PK, Kadiyala LD. Anaesthesia for electroconvulsive therapy: An overview with an update on its role in potentiating electroconvulsive therapy. *Indian J Anaesth*. 2017; 61(5): 373-380. doi: 10.4103/ija.IJA_132_17
2. Sundstedt KK, Burton MC, Shah R, Lapid MI. Preanesthesia medical evaluation for electroconvulsive therapy: a review of the literature. *J ECT*. 2014; 30: 35-42. doi: 10.1097/YCT.0b013e3182a3546f
3. Bartolommei N, Lattanzi L, Callari A, Cosentino L, Luchini F, Mauri M. Catatonia: a critical review and therapeutic recommendations. *Journal of Psychopathology*. 2012; 18: 234-246.
4. Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MA, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J Psychopharmacol*. 2014; 28(2): 99-105. doi: 10.1177/0269881113507639
5. Medda P, Toni C, Perugi G. The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014; 30: 275-282. doi: 10.1097/YCT.0000000000000160

6. Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, Michel V, Guehl D, Rotge JY, Burbaud P. Refractory status epilepticus: electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy. *Seizure*. 2012; 21(9): 661-664. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.010
7. Marynych IN, Bykov YuV, Nezhinskiy BV. *The use of electroconvulsive therapy for the correction of affective disorders in alcoholic patients to stabilize remission*. URL: <https://psychoreanimatology.org/modules/articles/article.php?id=43> (In Russ.)
8. Marynych IN, Bykov YuV, Nezhinskiy BV. *The use of electroconvulsive therapy and atropine coma therapy in the course of treatment of severe forms of alcohol dependence*. URL: <https://psychoreanimatology.org/modules/articles/article.php?id=51> (In Russ.)
9. Marynych IN, Bykov YuV, Nezhinskiy BV. *Therapeutic efficacy of electroconvulsive therapy in the early withdrawal period of alcohol abuse disorder*. URL: <https://psychoreanimatology.org/modules/articles/article.php?id=44> (In Russ.)
10. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 2: CD000076. doi: 10.1002/14651858.CD000076.pub2
11. Singh A, Kar SK. How electroconvulsive therapy works?: Understanding the neurobiological mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017; 15(3): 210-221. doi: 10.9758/cpn.2017.15.3.210
12. Nelson AI. *Electroconvulsive therapy in psychiatry, addiction medicine and neurology*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2005. (In Russ.)
13. Malhotra AK, Litman RE, Pickar D. Adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 1993; 9(6): 429-436. doi: 10.2165/00002018-199309060-00005
14. Saltz BL, Robinson DG, Woerner MG. Recognizing and managing antipsychotic drug treatment side effects in the elderly. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*. 2004; 6(Suppl 2): 14-19.
15. Carlson HE, Correll CU. Adverse effects of antipsychotics and mood stabilizers. *Psychiatric times*. 2007; 25(1). URL: <https://www.psychiatristimes.com/adverse-effects-antipsychotics-and-mood-stabilizers>
16. Morrison P, Meehan T, Stomski NJ. Australian case managers' perceptions of mental health consumers use of antipsychotic medications and associated side-effects. *Int J Ment Health Nurs*. 2015; 24(2): 104-111. doi: 10.1111/inm.12118
17. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005; 80(1): 19-32. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.014
18. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149(1): 33-45. doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.013
19. Stomski NJ, Morrison P, Meyer A. Antipsychotic medication side effect assessment tools: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016; 50(5): 399-409. doi: 10.1177/0004867415608244
20. Lader M. Some adverse effects of antipsychotics: Prevention and treatment: Current concepts and future prospects. *J Clin Psychiatry Suppl*. 1999; 60(S12): S18-S21.
21. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Lacro JP, Dolder CR, Peng X. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. 2008; 2: 67-77. doi: 10.2147/ppa.s2940
22. Chapman SC, Horne R. Medication nonadherence and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(5): 446-452. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283642da4
23. Carlini ELDA, Nappo SA. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2003; 25(4): 200-205. doi: 10.1590/s1516-44462003000400004
24. Hamer S, Haddad PM. Adverse effects of antipsychotics as outcome measures. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007; 191(S50): s64-s70. doi: 10.1192/bjp.191.50.s64
25. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2013.
26. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Case studies. Volume 2*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge university press; 2015.
27. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2017.
28. Mukherjee S, Debsikdar V. Absence of neuroleptic-induced parkinsonism in psychotic patients receiving adjunctive electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1994; 10(1): 53-58.
29. Factor SA, Molho ES, Brown DL. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995; 7(3): 304-307. doi: 10.1176/jnp.7.3.304
30. Vela L, Jiménez Morón D, Sánchez C, Pareja JA, Barón M. Camptocormia induced by atypical antipsychotics and resolved by electroconvulsive therapy. *Mov Disord*. 2006; 21(11): 1977-1980. doi: 10.1002/mds.21101
31. Baez MA, Avery J. Improvement in drug-induced parkinsonism with electroconvulsive therapy. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011; 9(3): 190-193. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.04.005
32. Bekker RA, Bykov YuV. Akathisia: a clinical analysis of the pathology with authors' recommendations and a literature review. URL: https://con-med.ru/upload/iblock/ea/psi_akatisia2.pdf (In Russ.)
33. Hermesh H, Aizenberg D, Friedberg G, Lapidot M, Munitz H. Electroconvulsive therapy for persistent neuroleptic-induced akathisia and parkinsonism: A case report. *Biol Psychiatry*. 1992; 31(4): 407-411. doi: 10.1016/0006-3223(92)90235-r
34. Caspi N, Levine J. Treatment of resistant akathisia with ECT: a case report. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1993; 30(3): 175-178.
35. Van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophrenia Bull*. 1999; 25(4): 741-748. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033415
36. Havaki-Kontaxaki BJ, Kontaxakis VP, Margariti MM, Paplos KG, Christodoulou GN. Treatment of severe neuroleptic-induced tardive torticollis. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 2(1): 9. doi: 10.1186/1475-2832-2-9
37. Besson JAO, Palin AN. Tardive dyskinesia, depression and ECT. *Br J Psychiatry*. 1991; 159(3): 446. doi: 10.1192/bjp.159.3.446a
38. Gupta S, Mosnik D, Black DW, Berry S, Masand PS. Tardive dyskinesia: review of treatments past, present, and future. *Ann Clin Psychiatry*. 1999; 11(4): 257-266. doi: 10.1023/a:1022369614773
39. Kennedy R, Mittal D, O'Jile J. Electroconvulsive therapy in movement disorders: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003; 15(4): 407-421. doi: 10.1176/jnp.15.4.407
40. Byne W, White L, Parella M, Adams R, Harvey PD, Davis KL. Tardive dyskinesia in a chronically institutionalized population of elderly schizophrenic patients: prevalence and association with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998; 13(7): 473-479. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199807)13:7<473::aid-gps800>3.0.co;2-z
41. Woerner MG, Alvir MJ, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(11): 1521-1528. doi: 10.1176/ajp.155.11.1521
42. Yasui-Furukori N, Kikuchi A, Katagai H, Kaneko S. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 1209-1212. doi: 10.2147/NDT.S62490
43. Chacko RC, Root L. ECT and tardive dyskinesia: two cases and a review. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44(7): 265-266.
44. Gosek E, Weller R. Improvement of tardive dyskinesia associated with electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis*. 1988; 176(2): 120-122. doi: 10.1097/00005053-198802000-00009
45. Malek-Ahmadi P, Weddige R. Tardive dyskinesia and electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1988; 4(4): 328-331.

46. Roth SD, Mukherjee S, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy in a patient with mania, parkinsonism, and tardive dyskinesia. *Convuls Ther.* 1988; 4(1): 92-97.
47. Hay DP, Hay L, Blackwell B, Spiro HR. ECT and tardive dyskinesia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1990; 3(2): 106-109. doi: 10.1177/089198879000300209
48. Sandyk R. The relationship between ECT responsiveness and subtypes of tardive dyskinesia in bipolar patients. *Int J Neurosci.* 1990; 54(3-4): 315-319. doi: 10.3109/00207459008986650
49. Hanin B, Lerner Y, Srouf N. An unusual effect of ECT on drug-induced parkinsonism and tardive dystonia. *Convuls Ther.* 1995; 11(4): 271-274.
50. Uçok A, Uçok G. Maintenance ECT in a patient with catatonic schizophrenia and tardive dyskinesia. *Convuls Ther.* 1996; 12(2): 108-112.
51. Nobuhara K, Matsuda S, Okugawa G, Tamagaki C, Kinoshita T. Successful electroconvulsive treatment of depression associated with a marked reduction in the symptoms of tardive dyskinesia. *J ECT.* 2004; 20(4): 262-263. doi: 10.1097/00124509-200412000-00014
52. Sienaert P, Peuskens J. Remission of tardive dystonia (blepharospasm) after electroconvulsive therapy in a patient with treatment-refractory schizophrenia. *J ECT.* 2005; 21(2): 132-134. doi: 10.1097/01.yct.0000167464.79327.0d
53. Sharma A, Hammer S, Egbert M, Sorrell JH. Electroconvulsive therapy and ocular dystonia. *J ECT.* 2007; 23(3): 181-182. doi: 10.1097/YCT.0b013e31806548e4
54. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissalde B, Peigne F. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol.* 1960; 118(1): 145-152.
55. Bekker RA, Bykov YuV, Morozov PV. *Prominent psychiatrists of the 20th century.* Moscow: Gorodets Publishing; 2019. (In Russ.)
56. Ruiz P. Addressing co-occurring disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2017; 15(4): 9s-10s. doi: 10.1176/appi.focus.154S11
57. Wysokiński A. Intensive electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome – case report. *Psychiatr Danub.* 2012; 24(2): 219-222.
58. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007; 164 (6): 870-876. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.870
59. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals.* 2000; 30(5): 314-321. doi: 10.3928/0048-5713-20000501-09
60. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull.* 1988; 24(1): 25-29.
61. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993; 77(1): 185-202. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30278-4
62. Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundörfer G, et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2004; 37(Suppl 1): S54-64. doi: 10.1055/s-2004-815511
63. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 1987; 44(9): 838-840. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800210090015
64. Harland CC, O'Leary MM, Winters R, Owens J, Hayes B, Melikian V. Neuroleptic malignant syndrome: a case for electroconvulsive therapy. *Postgrad Med J.* 1990; 66(771): 49-51. doi: 10.1136/pgmj.66.771.49
65. Verwiel JM, Verwey B, Heinis C, Thies JE, Bosch FH. Successful electroconvulsive therapy in a pregnant woman with neuroleptic malignant syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1994; 138(4): 196-199.
66. McKinney P, Kellner C. Multiple ECT late in the course of neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther.* 1997; 13(4): 269-273.
67. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry.* 1999; 33(5): 650-659. doi: 10.1080/j.1440-1614.1999.00630.x
68. Nisijima K, Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT.* 1999; 15(2): 158-163.
69. Kucia K, Warchala A. The application of electroconvulsive therapy in neuroleptic malignant syndrome treatment in a patient with catatonic schizophrenia. *Wiad Lek.* 2005; 58(9-10): 572-574.
70. Pandya HN, Keyes MJ, Christenson BC. Electroconvulsive therapy in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome and pulmonary embolism: a case report. *Psychiatry (Edmont).* 2007; 4(4): 21.
71. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK, Soni HG, Joshi AS, Sahastrabudhe GS. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2008; 56: 49-50.
72. San Gabriel MC, Eddula-Changala B, Tan Y, Longshore CT. Electroconvulsive in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome and rhabdomyolysis. *J ECT.* 2015; 31(3): 197-200. doi: 10.1097/YCT.0000000000000184
73. Foguet-Boreu Q, Coll-Negre M, Serra-Millàs M, Cavalleria-Verdaguer M. Neuroleptic malignant syndrome: a case responding to electroconvulsive therapy plus bupropion. *Clin Pract.* 2018; 8(1): 1044. doi: 10.4081/cp.2018.1044
74. Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10(1): 43-57. doi: 10.1586/ern.09.143
75. Biedermann F, Pfaffenberger N, Baumgartner S, Kemmler G, Fleischhacker WW, Hofer A. Combined clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia: clinical and cognitive outcomes. *J ECT.* 2011; 27(4): e61-e62. doi: 10.1097/YCT.0b013e31821a8f05
76. Rayikanti R, Lentowicz I, Birur B, Li L. Combined antipsychotics and electroconvulsive therapy in an acutely psychotic patient with treatment-resistant schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 2017; 47(2): 57-62.
77. Pawełczyk A, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk T, Rabe-Jabłońska J. Is there a decline in cognitive functions after combined electroconvulsive therapy and antipsychotic therapy in treatment-refractory schizophrenia? *J Nerv Ment Dis.* 2015; 203(3): 182-186. doi: 10.1097/NMD.0000000000000259
78. Vuksan Ćusa B, Klepac N, Jakšić N, Bradaš Z, Božičević M, Palac N, et al. The effects of electroconvulsive therapy augmentation of antipsychotic treatment on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT.* 2018; 34(1): 31-34. doi: 10.1097/YCT.0000000000000463
79. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf.* 2000; 23(3): 215-228. doi: 10.2165/00002018-200023030-00004
80. Nahshoni E, Manor N, Bar F, Stryer R, Zalsman G, Weizman A. Alterations in QT dispersion in medicated schizophrenia patients following electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004; 14(2): 121-125. doi: 10.1016/S0924-977X(03)00098-1
81. Gambhir S, Sandersfeld N, D'Mello D. A case of severe, refractory antipsychotic-induced orthostatic hypotension. *Medical Student Research Journal.* 2014; 4(Fall): 15-17. doi: 10.3402/msrj.v3i0.201337

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Беккер Роман Александрович – программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Information about the authors

Yuriy V. Bykov – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist, Psychiatrist, Narcologist, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Emergency Medicine of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Roman A. Bekker – Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ben-Gurion University of the Negev, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Статья получена: 19.03.2019. Статья принята: 26.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 19.03.2019. Accepted: 26.03.2020. Published: 26.04.2020.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.10

Влияние антиоксидантного препарата «Мексидол» на белковые компоненты цитоплазматической мембраны эритроцита у больных язвенным колитом

Пивоваров Ю.И., Дмитриева Л.А., Сергеева А.С., Янькова Т.С., Сай О.В.

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Янькова Татьяна Сергеевна, e-mail: tanyta96@mail.ru

Резюме

Обоснование. Язвенный колит – заболевание толстой кишки, сопровождающееся системным воспалительным ответом с развитием оксидативного стресса, что ведёт к структурным и функциональным изменениям в клеточных мембранах. Данных о качественном и количественном изменении белковых компонентов цитоплазматической мембраны при язвенном колите под влиянием антиоксидантного, мембранстабилизирующего препарата «Мексидол» в литературе нет. В статье представлены данные собственного исследования, **цель** которого: изучить характер изменения белковых компонентов в мембране эритроцитов в условиях *in vitro* при воздействии на них препарата «Мексидол» (действующее вещество – оксиметилэтилперидина сукцинат) у больных язвенным колитом в период острой атаки. **Материалы и методы.** В исследовании участвовал 51 пациент с язвенным колитом в период обострения и 30 клинически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Проводили оценку 10 основных белковых компонентов мембраны эритроцита.

Результаты. В результате проведённого регрессионного анализа показано, что в группе клинически здоровых лиц практически все структурные белки в различной степени связаны с белками транспортёрами глюкозы и ферментом глутатион-S-трансферазой, у больных язвенным колитом утрачивается связь белковых компонентов мембранных каналов со спектринами. Инкубация эритроцитов пациентов с язвенным колитом в растворе «Мексидола» *in vitro* не оказывала влияния на белковые компоненты цитоплазматической мембраны эритроцита. Вместе с тем, у пациентов с язвенным колитом наблюдалось восстановление связей спектринов с анион-транспортными белками и транспортёром глюкозы, которые в исходном состоянии не выявлялись.

Заключение. Воздействие «Мексидола» *in vitro* на мембраны эритроцитов больных язвенным колитом сопровождалось восстановлением связей структурных и функциональных белков, что можно рассматривать как благоприятное воздействие данного препарата на мембрану эритроцита в условиях изучаемой патологии.

Ключевые слова: язвенный колит, антиоксидант, белки, цитоплазматическая мембрана, эритроцит

Для цитирования: Пивоваров Ю.И., Дмитриева Л.А., Сергеева А.С., Янькова Т.С., Сай О.В. Влияние антиоксидантного препарата «Мексидол» на белковые компоненты цитоплазматической мембраны эритроцита у больных язвенным колитом. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 83-89. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.10

Effect of Antioxidant Preparation «Mexidol» on the Protein Components of the Erythrocyte Cytoplasmic Membrane in Patients with Ulcerative Colitis

Pivovarov Yu.I., Dmitrieva L.A., Sergeeva A.S., Yan'kova T.S., Saj O.V.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Tatyana S. Yan'kova, e-mail: tanyta96@mail.ru

Abstract

Background. Ulcerative colitis is a colon disease accompanied by a systemic inflammatory response with the development of oxidative stress, which leads to structural and functional changes in cell membranes. There are no data on the qualitative and quantitative changes in the protein components of the cytoplasmic membrane in ulcerative colitis under the influence of the antioxidant, membrane-stabilizing drug Mexidol.

The article presents the data of our own research, the purpose of which is to study the nature of changes in protein components in the erythrocyte membrane *in vitro* when exposed to Mexidol (the active substance is oxymethylethyl peridine succinate) in patients with ulcerative colitis during an acute attack.

Materials and methods. The study involved 51 patients with ulcerative colitis during the exacerbation period and 30 clinically healthy individuals comparable by sex and age. Ten major protein components of the erythrocyte membrane were evaluated.

Results. As a result of the regression analysis, it was shown that in the group of clinically healthy individuals, almost all structural proteins are to varying degrees linked to proteins by glucose transporters and the enzyme glutathione-S-transferase,

and in patients with ulcerative colitis, the connection of protein components of membrane channels with spectrines is lost. Incubation of red blood cells of patients with ulcerative colitis in a solution of Mexidol in vitro did not affect the protein components of the erythrocyte cytoplasmic membrane. At the same time, in ulcerative colitis patients there was a restoration of spectrin connections with anion transport proteins and a glucose transporter, which were not detected in the initial state. **Conclusion.** The effect of Mexidol in vitro on the erythrocyte membranes of patients with ulcerative colitis was accompanied by the restoration of structural and functional protein bonds, which can be considered as a beneficial effect of this drug on the erythrocyte membrane under the conditions of the studied pathology.

Key words: ulcerative colitis, antioxidant, proteins, cytoplasmic membrane, erythrocyte

For citation: Pivovarov Yu.I., Dmitrieva L.A., Sergeeva A.S., Yan'kova T.S., Saj O.V. Effect of antioxidant preparation «Mexidol» on the protein components of the erythrocyte cytoplasmic membrane in patients with ulcerative colitis. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 83-89. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.10

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее заболевание толстой кишки, характеризующиеся иммунным воспалением её слизистой оболочки с развитием местных и системных осложнений [1]. Развивающийся системный воспалительный ответ ведёт к патологическим реакциям на системном и клеточном уровнях, сопровождающимся оксидативным стрессом с накоплением свободных радикалов кислорода, активацией перекисного окисления липидов, окислительной модификацией белковых молекул, снижением антиоксидантной клеточной активности [2]. Эти процессы ведут к структурным и функциональным изменениям клеточных мембран, нарушения несут хронический характер, не зависят от формы заболевания, длительности проводимой консервативной терапии и усиливаются в период острой атаки [3].

В настоящее время в клинической практике при различных нозологических формах применяется антиоксидантная терапия, в частности отечественный препарат «Мексидол» (действующее вещество – оксиметилэтил-перидина сукцинат), который является ингибитором свободнорадикальных процессов, обладает мембран-стабилизирующим и антигипоксическим действием [4, 5].

Данных о количественном и качественном изменении структурных и интегральных белков мембраны клеток при язвенном колите под воздействием на них препарата «Мексидол» в литературе не обнаружено. Однако изучение его влияния на белковые компоненты мембраны клеток *in vitro* является значимым, т. к. позволит дать оценку эффективности не только антиоксидантов, но и других лекарственных препаратов на стабилизацию изменённых свойств клеточных мембран.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить характер изменения белковых компонентов в мембране эритроцитов в условиях *in vitro* при воздействии на них антиоксидантного препарата «Мексидол» у больных язвенным колитом в период острой атаки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, согласно протоколу, одобренному комитетом по этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол заседания № 9 от 9.11.2012 г.).

В исследовании участвовал 51 пациент с ЯК в период обострения, мужчины и женщины. Средний возраст пациентов составил $38,7 \pm 1,9$ года, средняя длительность заболевания – $5,7 \pm 0,9$ года. Группу сравнения составили 30 клинически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. В обеих группах проводили забор перифе-

рической венозной крови из локтевой вены в пробирки с литий-гепарином. Для получения цитоплазматических мембран отмытые эритроциты у каждого исследуемого разрушали осмотическим шоком по методу Dodge [6] после их 30-минутной инкубации в физиологическом растворе и 0,05%-ном «Мексидоле». По окончании гемолиза «тени» эритроцитов осаждали центрифугированием при 20000 g. Конечный осадок мембран ресуспендировали в изотоническом (0,9%-ном) растворе натрия хлорида в соотношении 1:1.

Все операции по выделению и очистке водорастворимой фракции белков проводили в холодной комнате (+5 °C). Замороженные в жидком азоте мембраны гомогенизировали с добавлением фенолметилсульфонилфторида (PMSF) в 0,1 М Трис-HCl-буфере с 0,1 % додецилсульфатом натрия (SDS) (pH 7,6). Полученный экстракт центрифугировали при 15000 g. Суммарный белок осаждали четырёхкратным объёмом ацетона и растворяли в 0,5 М Трис-HCl-буфере (pH 6,8). Концентрацию общего белка определяли с использованием набора Qubit Protein Assay Kit (Invitrogen, США) на приборе Qubit согласно инструкции фирмы изготовителя.

Электрофорез проводили по методу Лэммли [7] в полиакриламидном геле (ПААГ) с концентрацией разделяющего геля 7,5 и 15 % в присутствии SDS с использованием аппаратуры и реактивов фирмы Bio-Rad. На дорожки наносили по 10 мкг суммарного белка. Гели окрашивали раствором Кумасси R-250 (Sigma, США). Для определения вида белка на электрофореграмме набор маркеров фирмы ThermoFisher Scientific (#26614). В результате анализа 324 электрофореграмм (7,5 и 15 % ПААГ) оценивали уровень (у. е.) 10 мембранных белков эритроцитов, из них структурные белки – α -спектрин, β -спектрин, анкирин, актин и тропомиозин, функциональные белки – анион-транспортный белок (АТБ), белок полосы 4.1, транспортёр глюкозы, глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа (Г-3-ФДГ) и глутатион-S-трансфераза (Гл-S-Тр.). Содержание белков в каждой полосе определяли по пику максимальной интенсивности окраски Кумасси R-250 с применением компьютерной программы [8].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «Statistica 10.0». Значимость отличий независимых переменных оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, а зависимых – критерия Вилкоксона. Для оценки характера взаимосвязи между переменными применяли метод нелинейного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе 10 белков цитоплазматической мембраны эритроцитов установлено более низкое содержание белковых компонентов у больных ЯК в сравнении с группой клинически здоровых лиц (рис. 1).

Ранее нами было показано, что наиболее значимый вклад в различие между группой здоровых и больных ЯК вносят четыре белка: актин, тропомиозин, транспортёр глюкозы и глутатион-S-трансфераза [9].

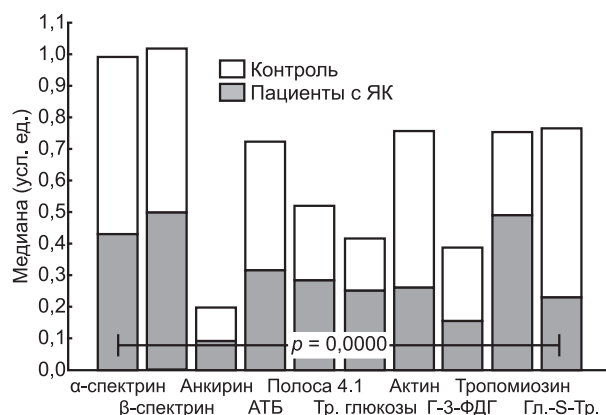


Рис. 1. Сравнительные данные уровня белковых компонентов в мембране эритроцитов у лиц контрольной группы и пациентов с ЯК после инкубации клеток в физиологическом растворе. p – критерий Манна – Уитни.

Fig. 1. Comparative data on the level of protein components in the erythrocyte membrane in the control group and patients with ulcerative colitis after incubation of cells in physical solution. p – Mann – Whitney criterion.

В ходе анализа полученных результатов важно было установить в какой степени белковые компоненты мембраны были функционально связаны между собой у лиц контрольной группы и пациентов ЯК? При этом в качестве зависимых переменных были использованы структурные белки, а в качестве предикторов – белковые компоненты мембранных каналов (АТБ, транспортёр глюкозы) и фер-

ментов (Г-3-ФДГ, Гл-S-Тр.). В таблицах 1 и 2 представлены результаты множественной регрессии, полученные в обеих группах. Из данных, приведённых в таблице 1, следует, что у лиц контрольной группы практически все изучаемые структурные мембранные белки эритроцитов (кроме анкирина) были в разной степени линейно связаны с белками транспортёра глюкозы и фермента глутатион-S-трансферазы. В двух случаях (полоса 4.1 и тропомиозин) дополнительно к ним определялся ещё один предиктор – АТБ. При этом наиболее адекватно описывалась регрессионная связь предикторов с полосой 4.1 и актином (R^2 соответственно – 0,95 и 0,84), в остальных случаях, по-видимому, требуется дополнительный поиск моделей нелинейной связи между зависимыми и независимыми переменными.

В отличие от контрольной группы, мембрана эритроцитов пациентов ЯК вообще утрачивала линейную регрессионную связь белковых компонентов мембранных каналов и ферментов со спектринами (табл. 2). Кроме того, здесь только одна линейная регрессионная модель может быть принята адекватной – связь полосы 4.1 с АТБ и транспортёром глюкозы.

Вероятно, что снижение белковых компонентов мембраны эритроцита может быть обусловлено хронической интоксикацией организма, которая возникает в условиях данной патологии, а также нарушением синтеза мембранных белков клеток на уровне эритропоэза в костном мозге. Общеизвестно, что белок полосы 4.1 выполняет стабилизирующую функцию во взаимодействии спектрина с актином при формировании цитоскелета мембраны эритроцита, утрата связей белковых компонентов мембранных каналов и ферментов со спектринами у больных ЯК может быть связана с дезорганизацией и нарушением адаптивных свойств клеточных мембран.

Характер многомерной регрессионной связи белковых компонентов в мембране эритроцитов после их инкубации в физиологическом растворе у лиц контрольной группы

Таблица 1

Character of multidimensional regression of protein components in the erythrocyte membrane after their incubation in physical solution in the control group

Table 1

Зависимые переменные	Независимые переменные	Коэффициенты	Ст. ошибка	t	p	R	R^2
α-спектрин	свободный член	0,6598	0,142	4,6	0,0001		
	транспортёр глюкозы	1,8039	0,26	6,9	0,0000	0,80	0,64
	глутатион-S-трансфераза	–0,5612	0,168	–3,4	0,0024		
β-спектрин	свободный член	0,6365	0,153	4,2	0,0003		
	транспортёр глюкозы	1,9291	0,281	6,9	0,0000	0,80	0,65
	глутатион-S-трансфераза	–0,6857	0,181	–3,8	0,0008		
Полоса 4.1	свободный член	0,1232	0,038	3,3	0,003		
	транспортёр глюкозы	0,7009	0,101	6,9	0,0000		
	АТБ	0,460	0,067	6,9	0,0000	0,97	0,95
	глутатион-S-трансфераза	–0,1558	0,039	–3,9	0,0005		
Актин	свободный член	0,1424	0,06	2,4	0,025		
	транспортёр глюкозы	1,0656	0,109	9,7	0,0000	0,92	0,84
	глутатион-S-трансфераза	0,2213	0,071	3,1	0,004		
Тропомиозин	свободный член	0,3946	0,121	3,3	0,003		
	глутатион-S-трансфераза	0,8360	0,137	6,1	0,0000		
	АТБ	–0,9690	0,236	–4,1	0,0003	0,82	0,67
	транспортёр глюкозы	1,0931	0,354	3,1	0,005		

Чтобы определить интересующее нас влияние «Мексидола» на белковые компоненты цитоплазматической мембраны эритроцита мы сравнивали группы здоровых и больных язвенным колитом в исходном состоянии (инкубация в 0,9% растворе NaCl) и после инкубации в 0,05% растворе «Мексидола». Воздействие «Мексидола» не внесло существенных изменений в межгрупповую разницу белковых компонентов мембраны клеток, за исключением тропомиозина, уровень которого мало отличался от контрольных величин (рис. 2).

Количество адекватных моделей линейной множественной регрессии оставалось прежним (табл. 3 и 4), несмотря на то, что у лиц контрольной группы количество предикторов уменьшилось (табл. 3), а у пациентов с ЯК эта регрессионная связь даже усилилась (табл. 4).

В связи с тем, что меж- и внутригрупповые статистические расчёты не дают полного представления

о влиянии «Мексидола» на белковые компоненты относительно наблюдений при инкубации эритроцитов с физиологическим раствором нами были рассчитаны для каждого белка обеих групп коэффициенты пропорциональности:

$$k(\text{белок}) = (S(\text{инкубация с «Мексидолом»}) / S(\text{инкубация с физиологическим раствором})) - 1$$

В этой ситуации было установлено, что межгрупповые отклонения белковых компонентов при воздействии «Мексидола» были статистически несущественными. Исключение составил лишь актин, разница которого у пациентов с ЯК и лиц контрольной группы была значима (рис. 3). Это указывает на практически однотипное влияние «Мексидола» на отклонение мембранных белков, как в контрольной группе, так и в группе пациентов с ЯК, несмотря на кажущуюся разницу.

Таблица 2

Характер многомерной регрессионной связи белковых компонентов в мембране эритроцитов после их инкубации в физиологическом растворе у пациентов с язвенным колитом

Table 2

Character of multidimensional regression of protein components in the erythrocyte membrane after their incubation in physical solution in patients with ulcerative colitis

Зависимые переменные	Независимые переменные	Коэффициенты	Ст. ошибка	t	p	R	R ²
Полоса 4.1	свободный член	-0,0769	0,012	-6,2	0,0000	0,95	0,91
	АТБ	0,6796	0,049	14,0	0,0000		
	транспортёр глюкозы	0,1554	0,049	3,2	0,003		
Актин	свободный член	0,0795	0,039	2,1	0,045	0,80	0,65
	транспортёр глюкозы	1,2549	0,132	9,5	0,0000		
	свободный член	-0,371	0,171	2,2	0,035		
Тропомиозин	транспортёр глюкозы	3,752	0,754	5,0	0,0000	0,76	0,58
	АТБ	-2,770	0,171	-3,6	0,0008		
	глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа	3,616	1,284	3,8	0,007		

Таблица 3

Характер многомерной регрессионной связи белковых компонентов в мембране эритроцитов после их инкубации с «Мексидолом» у лиц контрольной группы

Table 3

The nature of the multivariate regression when the protein components in the membrane of erythrocytes after their incubation with plasma from control subjects

Зависимые переменные	Независимые переменные	Коэффициенты	Ст. ошибка	t	p	R	R ²
Полоса 4.1	свободный член	-0,1262	0,051	-2,42	0,025	0,97	0,94
	АТБ	0,9334	0,044	21,1	0,0000		
	глутатион-S-трансфераза	-0,1659	0,046	-3,6	0,0013		
Актин	свободный член	0,273	0,053	5,2	0,0002	0,86	0,74
	транспортёр глюкозы	1,019	0,115	8,7	0,0000		

Таблица 4

Характер многомерной регрессионной связи белковых компонентов в мембране эритроцитов после их инкубации с «Мексидолом» у пациентов с язвенным колитом

Table 4

The nature of the multivariate regression when the protein components in the membrane of erythrocytes after their incubation with plasma from patients with ulcerative colitis

Зависимые переменные	Независимые переменные	Коэффициенты	Ст. ошибка	t	p	R	R ²
Полоса 4.1	свободный член	-0,0942	0,01	-9,0	0,0000	0,97	0,94
	АТБ	0,8158	0,065	9,5	0,0000		
	транспортёр глюкозы	0,2707	0,082	3,3	0,0017		

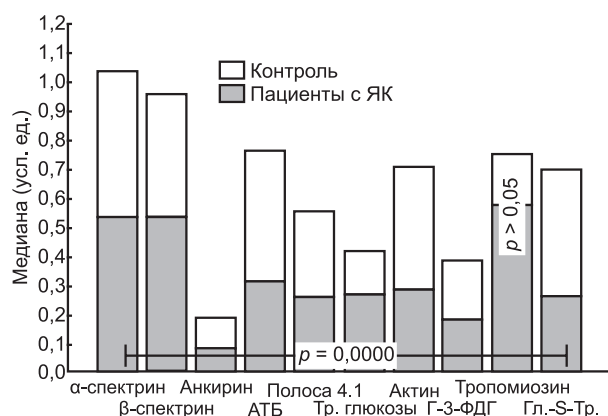


Рис. 2. Сравнительные данные уровня белковых компонентов в мембране эритроцитов у лиц контрольной группы и пациентов с язвенным колитом после инкубации клеток с «Мексидолом»

Fig. 2. Comparative data on the level of protein components in the erythrocyte membrane in the control group and patients with ulcerative colitis after incubation of cells with Mexidol

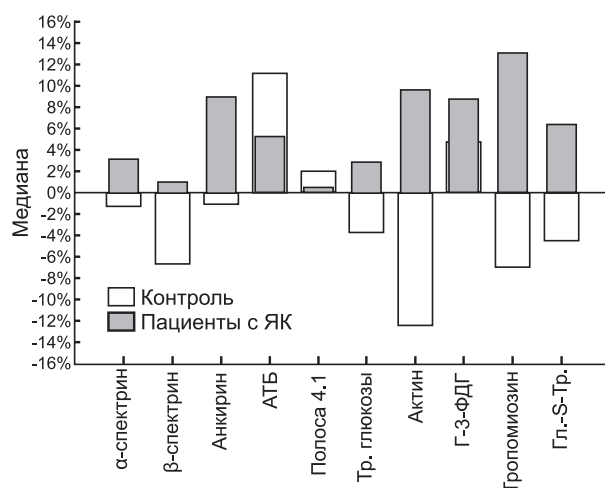


Рис. 3. Отклонения белковых компонентов при инкубации эритроцитов с «Мексидолом» относительно их инкубации с физиологическим раствором (нулевая линия).

Fig. 3. Deviations of protein components during incubation of erythrocytes with Mexidol relative to their incubation with physiological solution (zero line)

Характер многомерной регрессионной связи отклонений белковых компонентов после инкубации эритроцитов с «Мексидолом» относительно их инкубации с физиологическим раствором у лиц контрольной группы

Таблица 5

The nature of the multidimensional regression relationship of deviations of protein components after incubation of erythrocytes with Mexidol relative to their incubation with physiological solution in the control group

Table 5

Зависимые переменные	Независимые переменные	Коэффициенты	Ст. ошибка	t	p	R	R ²
к(полоса 4.1)	свободный член	-0,131	0,028	-4,7	0,0001	0,95	0,90
	к(АТБ)	0,331	0,105	3,2	0,0039		
	к(транспортёр глюкозы)	0,747	0,104	7,2	0,0000		
	к(глутатион-S-трансфераза)	-0,289	0,061	-4,8	0,0001		
к(Актин)	свободный член	-0,094	0,023	-4,2	0,0003	0,94	0,88
	к(АТБ)	0,296	0,086	3,5	0,002		
	к(транспортёр глюкозы)	0,511	0,079	6,4	0,0000		

Характер многомерной регрессионной связи отклонений белковых компонентов после инкубации эритроцитов с «Мексидолом» относительно их инкубации с физиологическим раствором у пациентов с язвенным колитом

Таблица 6

The nature of the multidimensional regression relationship of deviations of protein components after incubation of erythrocytes with Mexidol relative to their incubation with physiological solution in patients with ulcerative colitis

Table 6

Зависимые переменные	Независимые переменные	Коэффициенты	Ст. ошибка	t	p	R	R ²
к(α-спектрин)	свободный член	1,163	0,24	4,8	0,0000	0,76	0,58
	к(АТБ)	9,344	1,59	5,9	0,0000		
	к(транспортёр глюкозы)	-3,569	1,5	-2,4	0,021		
	к(глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа)	-3,259	1,4	-2,3	0,024		
	к(глутатион-S-трансфераза)	2,295	0,71	3,2	0,002		
к(β-спектрин)	свободный член	-1,449	0,59	-2,4	0,018	0,77	0,60
	к(АТБ)	24,3	3,88	6,3	0,0000		
	к(транспортёр глюкозы)	-10,73	3,64	-2,9	0,005		
	к(глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа)	-6,93	3,41	-2,0	0,048		
	к(глутатион-S-трансфераза)	5,361	1,74	3,1	0,003		
к(полоса 4.1)	свободный член	-0,0318	0,014	-2,3	0,028	0,92	0,85
	к(АТБ)	0,561	0,083	6,7	0,0000		
	к(транспортёр глюкозы)	0,275	0,085	3,5	0,002		

Проведённый анализ множественной регрессии, где в качестве зависимых и независимых переменных были приняты коэффициенты пропорциональности отклонения белков, показал у лиц контрольной группы тот же характер линейной связи полосы 4.1 и актина с теми же предикторами, что и в условиях инкубации эритроцитов в физиологическом растворе. Это подчёркивает отсутствие влияния «Мексидола» на характер многомерной связи между отмеченными переменными (табл. 5).

Наряду с этим, у пациентов с ЯК пропорциональное отклонение белков, связанное с действием «Мексидола», обусловило иной характер множественной связи. Представленные в таблице 6 данные, отражают редукцию (более, чем у половины пациентов: $R^2 = 0,58$ и $0,60$) линейных связей спектринов с белковыми компонентами мембранных каналов и ферментов. В то время как связь белков полосы 4.1 с белковыми компонентами мембранных каналов оставалась неизменной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вся совокупность полученных данных показала, что при обострении ЯК происходит снижение всех исследуемых белковых компонентов в мембране эритроцитов, а также утрачивается связь компонентов мембранных каналов со спектринами, что, вероятно, связано с белковой дезорганизацией мембран, обусловленной эндогенной интоксикацией [3] или модификацией этих белков, связанной с оксидативным стрессом [2].

Инкубация эритроцитов с «Мексидолом» у пациентов с ЯК не оказывала влияния на исходный уровень мембранных белков (инкубация с физиологическим раствором). Вместе с тем, воздействие «Мексидола» на эритроциты у 60 % пациентов с ЯК сопровождалось восстановлением связей спектринов с белками АТФ и транспортёра глюкозы, которые в исходном состоянии не выявлялись, что можно рассматривать как благоприятное воздействие данного препарата на мембрану эритроцита в условиях изучаемой патологии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стяжкина С.Н., Мурадова Д.М., Николаева В.Н. Неспецифический язвенный колит: заболевание неизвестной этиологии. *Синергия наук*. 2019; (34): 533-537.
2. Третьякова Ю.И., Щёкотова А.П., Булатова И.А. Особенности антиоксидантной системы и перекисидации липидов у больных язвенным колитом и их динамика в процессе противовоспалительной терапии. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (3): 153.
3. Чашкова Е.Ю., Коротаева Н.С., Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Пак В.Е., Григорьев Е.Г. Повреждение клеточных мембран у пациентов с язвенным колитом. *Колопроктология*. 2010; (2): 30-35.

4. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(12): 86-90.

5. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(12): 87-93. doi: 10.17116/jnevro201811812287

6. Dodge JT, Mitchell C, Hanahan DJ. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1963; 100(1): 118-130. doi: 10.1016/0003-9861(63)90042-0

7. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227(5259): 680-685. doi: 10.1038/227680a0

8. Пивоваров Ю.И., Сергеева А.С., Курильская Т.Е. Способ математической обработки набора белковых полос, полученных с помощью электрофореза. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2014; (3): 101-104.

9. Сергеева А.С., Янькова Т.С., Сай О.В. Сравнительный анализ содержания белковых компонентов цитоплазматической мембраны эритроцитов у здоровых лиц и пациентов с язвенным колитом. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; (10): 115-120; doi: 10.17513/mjpf.12877

REFERENCES

1. Styazhkina SN, Muradova DM, Nikolaeva VN. Nonspecific ulcerative colitis: a disease of unknown etiology. *Sinergiya nauk*. 2019; (34): 533-537 (In Russ.)
2. Tretiakova Yul, Shchekotova AP, Bulatova IA. Peculiarities of antioxidant system and lipid peroxidation in patients with ulcerative colitis and their dynamics during anti-inflammatory therapy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (3): 153 (In Russ.)
3. Chashkova EYu, Korotaeva NS, Gorokhova VG, Kuznetsova EE, Pak VE, Grigoriev EG. Cell membrane damage in patients with ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2010; (2): 30-35. (In Russ.)
4. Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 112(12): 86-90. (In Russ.)
5. Shchul'kin AV. Modern views on the antihypoxic and antioxidant effects of Mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(12): 87-93. doi: 10.17116/jnevro201811812287 (In Russ.)
6. Dodge JT, Mitchell C, Hanahan DJ. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1963; 100(1): 118-130. doi: 10.1016/0003-9861(63)90042-0
7. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227(5259): 680-685. doi: 10.1038/227680a0
8. Pivovarov Yul, Sergeeva AS, Kuril'skaya TE. Method for mathematical processing of a set of protein bands obtained by electrophoresis. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2014; (3): 101-104. (In Russ.)
9. Sergeeva AS, Yan'kova TS, Saj OV. Comparative analysis of the content of protein components of the cytoplasmic membrane of red blood cells in healthy individuals and patients with ulcerative colitis. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2019; (10): 115-120. doi: 10.17513/mjpf.12877 (In Russ.)

Сведения об авторах

Пивоваров Юрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», <http://orcid.org/0000-0002-6094-3583>

Дмитриева Людмила Аркадьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: viclud2009@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6725-3377>

Сергеева Анна Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sergeeva1111@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4096-933X>

Янькова Татьяна Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: tanyta96@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4455-6540>

Сай Олеся Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия, e-mail: leechka1986@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5069-7497>

Information about the authors

Yury I. Pivovarov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <http://orcid.org/0000-0002-6094-3583>

Ludmila A. Dmitrieva – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: viclud2009@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6725-3377>

Anna S. Sergeeva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: sergeeva1111@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4096-933X>

Tatyana S. Yankova – Junior Researcher of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: tanyta96@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4455-6540>

Olesya V. Saj – Junior Researcher of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: leechka1986@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5069-7497>

Вклад авторов

Пивоваров Ю.И. – разработка дизайна исследования, статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи.

Дмитриева Л.А. – получение материала для исследования и анализ полученных данных, участие в написание текста статьи.

Сергеева А.С. – получение данных для анализа и анализ полученных данных (выделение мембраны эритроцитов, выделение белка, определение концентрации общего белка, электрофорез белков), участие в написание текста статьи.

Янькова Т.С. – получение данных для анализа и анализ полученных данных (выделение мембраны эритроцитов, выделение, белка, определение концентрации общего белка, электрофорез белков), обзор публикаций по теме статьи, участие в написание текста статьи.

Сай О.В. – получение данных для анализа и анализ полученных данных (выделение мембраны эритроцитов, выделение белка, определение концентрации общего белка, электрофорез белков), участие в написании текста статьи.

Статья получена: 23.03.2019. Статья принята: 27.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 23.03.2019. Accepted: 27.03.2020. Published: 26.04.2020.

Использование дренажных конструкций в абдоминальной хирургии в послеоперационный период (экспериментальное исследование)

Шурыгина И.А., Аюшинова Н.И., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А.,
Невежина А.В., Чепурных Е.Е.

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Шурыгина Ирина Александровна, e-mail: irinashurygina@gmail.com

Резюме

Профилактическое дренирование брюшной полости после желудочно-кишечной хирургии используется широко. Однако споры о необходимости абдоминального дренирования не утихают до сих пор.

Цель исследования: установить влияние длительности применения дренажей на развитие послеоперационных осложнений в эксперименте.

Материалы и методы. Для проведения экспериментов использовали самцов крыс линии Вистар весом 220–250 г в возрасте 9 месяцев. Проводили срединную лапаротомию, затем вскрывали серозно-мышечный слой слепой кишки длиной 1 см с последующим ушиванием раны самовворачивающимся швом и скарифицировали париетальную брюшину правого бокового канала, размером 1,5×1,5 см. Устанавливали силиконовый катетер. Исследование проведено в двух группах. У первой группы дренаж удаляли через сутки, у второй – через трое суток. Исследование проведено на 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки, по 6 животных в каждой группе/на каждом сроке. Оценивали выраженность спаечного процесса в брюшной полости, наличие воспалительного процесса в брюшине, гематологические показатели.

Результаты. Установлено, что выраженность спаечного процесса в группах во всех сроках наблюдения была сопоставима. Выраженность гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости на 14-е и 30-е сутки была статистически значимо ниже при установке дренажа в течение 1-х суток, чем 3-х суток.

Заключение. Проведённое исследование с установкой дренажа в условиях отсутствия инфицирования брюшины показало, что длительность установки дренажа неблагоприятно влияет на частоту развития гнойно-воспалительных изменений в брюшной полости, что необходимо учитывать при планировании использования дренажей в абдоминальной хирургии.

Ключевые слова: операции на брюшной полости, дренирование, осложнения, экспериментальные модели

Для цитирования: Шурыгина И.А., Аюшинова Н.И., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Невежина А.В., Чепурных Е.Е. Использование дренажных конструкций в абдоминальной хирургии в послеоперационный период (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 90-95. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.11

The Use of Drainage Structures in Abdominal Surgery in the Postoperative Period (Experimental Study)

Shurygina I.A., Ayushinova N.I., Shurygin M.G., Dremina N.N., Lozovskaya E.A.,
Nevezhina A.V., Chepurnykh E.E.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Irina A. Shurygina, e-mail: irinashurygina@gmail.com

Abstract

Preventive drainage of the abdominal cavity after gastrointestinal surgery is widely used. However, debates about the need for abdominal drainage have not subsided so far.

The aim of the study: to establish the effect of the duration of the use of drains on the development of postoperative complications in the experiment.

Materials and methods. For the experiments, male Wistar rats weighing 220–250 g at the age of 9 months were used. A mid laparotomy was performed, then the serous-muscular layer of the cecum was opened, 1 cm long, followed by suturing the wound with a self-twisting suture, and the parietal peritoneum of the right lateral canal was sized 1.5×1.5 cm. A silicone catheter was installed. The study was conducted in two groups. In the first group, the drainage was removed after 24 hours, in the second – after three days. The study was conducted on the 3rd, 7th, 14th and 30th day, 6 animals in each group/at each term. The severity of the adhesive process in the abdominal cavity, the presence of an inflammatory process in the peritoneum, and hematological parameters were evaluated.

Results. It was established that the severity of the adhesion process in groups in all periods of observation was comparable. The severity of purulent-inflammatory processes in the abdominal cavity on the 14th and 30th day was significantly lower when installing drainage for 1 day than 3 days.

Conclusion. A study with the installation of drainage in the absence of infection of the peritoneum showed that the duration of the installation of the drain adversely affects the incidence of purulent-inflammatory changes in the abdominal cavity, which must be taken into account when planning the use of drainages in abdominal surgery.

Key words: abdominal surgery, drainage, complications, experimental models

For citation: Shurygina I.A., Ayushinova N.I., Shurygin M.G., Dremina N.N., Lozovskaya E.A., Nevezhina A.V., Chepurnykh E.E. The Use of Drainage Structures in Abdominal Surgery in the Postoperative Period (Experimental Study). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 90-95. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.11

История применения дренирования брюшной полости очень стара. Однако споры о необходимости абдоминального дренирования не утихают до сих пор [1]. Всегда существовали страстные сторонники дренирования, такие как R.L. Tait (1845–1899), который призывал: «Сомневаешься – дренируй!». Были и скептики, которые утверждали, что дренирование при перитоните физически и физиологически невозможно [2].

Профилактическое дренирование брюшной полости после желудочно-кишечной хирургии используется широко. Обоснование такого использования заключается в том, что интраабдоминальный дренаж способствует раннему выявлению осложнений (несостоятельности швов, кровотечения, истечение желчи), способствует оттоку жидкости или гноя, снижает заболеваемость и смертность, а также сокращает продолжительность пребывания в стационаре [3].

По мнению Е.А. Корымасова и др. (2012), «В хирургии желчевыводящих путей дренирование брюшной полости должно быть обязательным во всех случаях. Дренаж брюшной полости не улучшает результатов операции, но его отсутствие в тех редких случаях, когда он необходим, может обернуться досадной оплошностью. И этот факт заставляет хирурга в дальнейшем сотни раз оставлять дренаж заведомо без всякой пользы, чем один раз лишить больного такой простой и безвредной страховки. Поэтому если сегодня встанет вопрос «что лучше – злоупотребить установкой дренажа или обоснованно не применить дренаж?», мы свой выбор сделаем в пользу первой точки зрения» [4].

Принцип отказа от рутинного применения дренажей является одним из основополагающих в современной зарубежной концепции Fast Track Surgery («хирургия с быстрым выздоровлением»), позволяющей уменьшить частоту инфекционных осложнений в зоне вмешательства (прежде всего в плановой и эндоскопической хирургии) и быстрее выписать больного из стационара [5].

Считается, что применение дренажей снижает и подавляет антибактериальную и абсорбирующую функции брюшины [6].

Khan S. et al. (2015) провели исследование для определения эффективности профилактического дренирования брюшной полости при вторичном перитоните, резекции и анастомозе тонкой и толстой кишки. Авторами установлено, что профилактическое дренирование брюшной полости после желудочно-кишечной хирургии не является необходимым, поскольку оно не даёт дополнительных преимуществ для пациентов, подвергающихся операции на кишечнике. Кроме того, это увеличивает продолжительность операции ($80 \pm 38,1$ до $115,6 \pm 41,0$ минуты), продолжительность пребывания в стационаре ($5 \pm 3,4$ до 9 ± 4 дня), частоту инфицирования в ране ($12,5$ до 40%), частоту общих послеоперационных осложнений ($16,11$ до $35,85\%$) [7].

Messenger M et al. (2015) на основе анализа литературных источников не обнаружили никаких доказательств в пользу внутрибрюшинного дренирования после гастрэктомии в отношении заболеваемости-смертности. После резекции поджелудочной железы данные противоречивы, но в целом предполагают, что отсутствие дренажа может негативно сказаться на результатах операции,

и поддерживают идею, что краткосрочный дренаж лучше, чем долгосрочный дренаж. После резекции печени без печёочно-кишечного анастомоза свидетельства высокого уровня доказательности подтверждают, что нет необходимости в дренировании брюшной полости. После ректальной резекции данных недостаточно для установления рекомендаций. Накопленные данные подтверждают, что систематическое дренирование брюшной полости при желудочно-кишечной хирургии является бесполезной и устаревшей практикой, за исключением случаев панкреатэктомии, где, как представляется, консенсус указывает на полезность краткосрочного дренирования [3].

По нашему мнению, применение дренажей может влиять на развитие спаечного процесса в брюшной полости и эффективность его профилактики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить влияние длительности применения дренажей на развитие послеоперационных осложнений в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты выполняли в соответствии с нормами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). Все оперативные вмешательства проводили в асептических условиях. Содержание животных проводили в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде на рационе питания, соответствующим нормам ГОСТ 33216-2014 от 01.07.2016 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Протокол эксперимента одобрен Комитетом по этике Иркутского научного центра хирургии и травматологии.

Для проведения экспериментов использовали самцов крыс линии Вистар весом 220–250 г в возрасте 9 месяцев. В качестве наркоза использовали Золетил 100 – 2,5–5 мг на 100 г массы животного.

Проводили срединную лапаротомию, затем вскрывали серозно-мышечный слой слепой кишки длиной 1 см с последующим ушиванием раны самовворачивающимся швом и скарифицировали париетальную брюшину правого бокового канала, размером 1,5×1,5 см. Накладывали шов на переднюю брюшную стенку [8]. Устанавливали силиконовый катетер (Pfm medical metro gmbh, Германия) с выведением из брюшной полости на боковую поверхность брюшной стенки. Для предотвращения удаления катетера на голову животному крепили конусообразное устройство. Исследование проведено в двух группах. У первой группы дренаж удаляли через сутки (группа С1), у второй – через трое суток (группа С2). Исследование проведено на 3-и, 7-е, 14-е и 30-е суток, по 6 животных в каждой группе/сроке.

Фиксацию материала проводили в растворе FineFix (Milestone, Италия). Исследовали методом световой микроскопии с использованием стандартных окрасок гематоксилин-эозином и по методу Ван Гизона.

Оценивали выраженность спаечного процесса [9] и частоту гнойно-воспалительных изменений в брюшине.

В момент выведения животного из эксперимента производили забор крови в объёме 1 мл крови в пробирку с 0,18 мл 3,8%-ного цитрата, аккуратно перемешивали, доставляли в лабораторию для дальнейшего анализа. Анализ образцов производили с использованием полуавтоматического анализатора MEK-6410 (Nihon Kohden, Япония). Определяли количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, формулу крови, СОЭ, гемоглобин (Hb), гематокрит (HCT), средний объём эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC). В мазках крови определяли лейкоцитарную формулу.

Различия между группами оценивались по критерию Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования проводилась макроскопическая оценка спаечного процесса в брюшной полости. Микроскопическое исследование определяло наличие спаечного процесса и гнойно-воспалительных изменений в брюшине.

При сравнении групп между собой установлено, что выраженность спаечного процесса в группах во всех сроках наблюдения была сопоставима, к концу наблюдения в группе С1 она составила 8 [7–9], в группе С2 – 9 [8–13], различия были статистически не значимы во все сроки наблюдения (рис. 1).

При оценке выраженности воспалительных изменений в брюшине в ранние сроки (3-и и 7-е сутки) не выявили различий между группами. У большинства животных в этот срок наблюдались воспалительные изменения в брюшине, что можно объяснить операционным повреждением брюшины и травмированием брюшины за счёт применения дренажей. Однако при дальнейшем наблюдении установлено, что в группе С1 выраженность гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости на 14-е и 30-е сутки была статистически значимо ниже, чем в группе С2 (рис. 2).

Установлено, что у животных группы С1 количество лейкоцитов в периферической крови нарастало к 7-м, а к 14-м суткам достигало максимума (рис. 3).

Сравнение групп С1 и С2 выявило статистически значимые различия только в уровне лейкоцитов в крови на 30-е сутки – в первом случае их уровень был статистически значимо ниже ($z = -2,67172553$, $p = 0,0057$). По остальным показателям при сравнении данных гематологического исследования статистически значимых различий не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённое исследование с установкой дренажа в условиях отсутствия инфицирования брюшины показало, что длительность установки дренажа неблагоприятно влияет на частоту развития гнойно-воспалительных изменений в брюшной полости, что необходимо учитывать при планировании использования дренажей в абдоминальной хирургии.

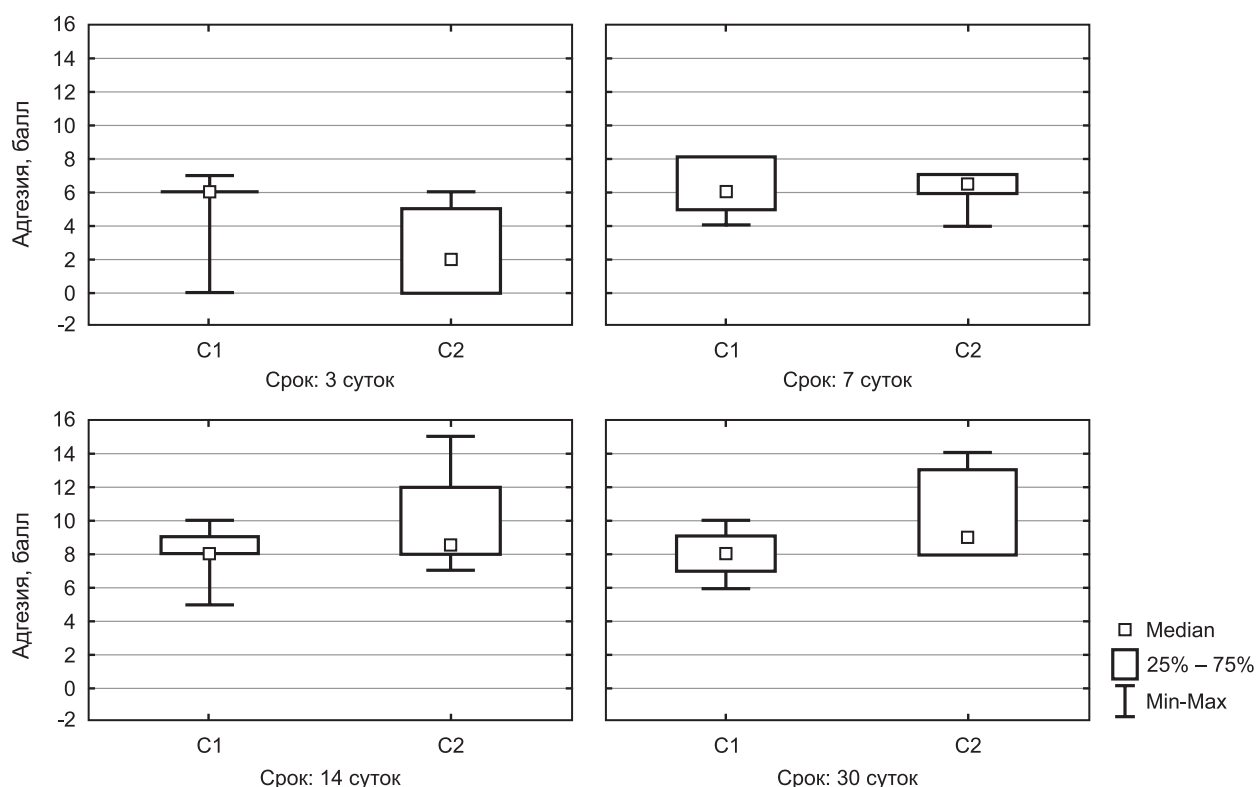


Рис. 1. Оценка выраженности спаечного процесса в группах.

Fig. 1. Assessment of the severity of adhesions in groups.

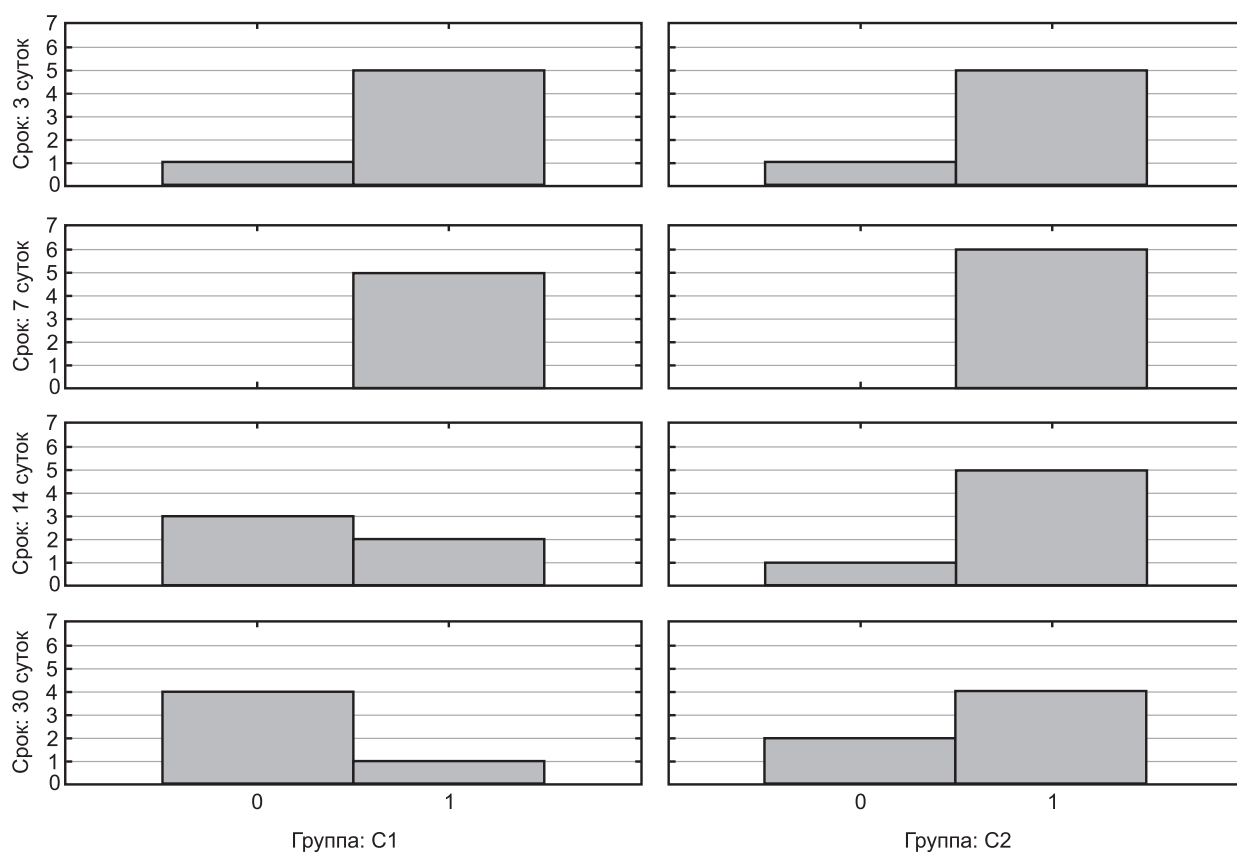


Рис. 2. Оценка гнойно-воспалительных изменений в брюшине в группах. 0 – отсутствие воспаления, 1 – наличие воспаления.
Fig. 2. Assessment of purulent-inflammatory changes in the peritoneum in groups. 0 – no inflammation, 1 – presence of inflammation.

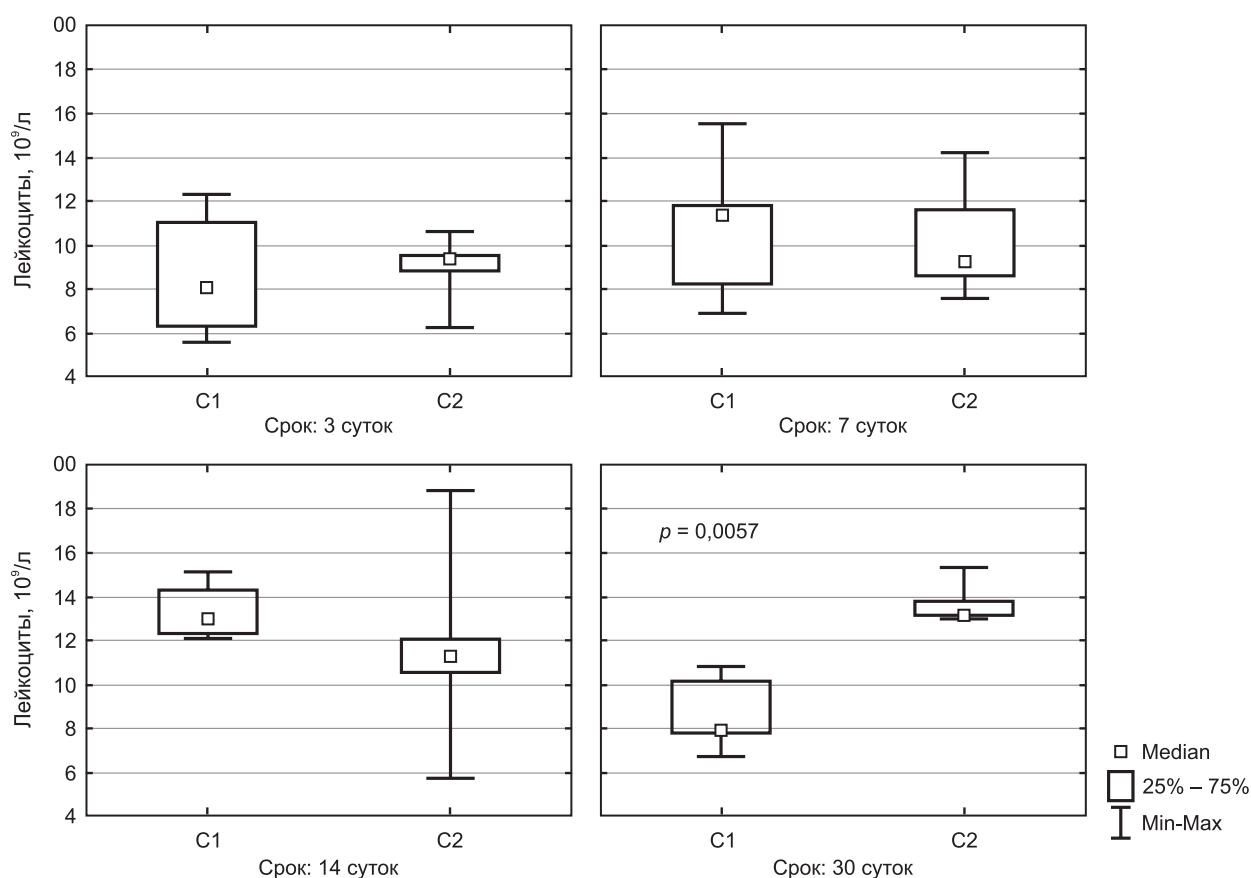


Рис. 3. Динамика концентрации лейкоцитов в периферической крови у животных.
Fig. 3. The dynamics of the concentration of leukocytes in peripheral blood in animals.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земляной В.П., Сигуа Б.В., Филенко Б.П., Глушков Н.И., Курков А.А., Игнатенко В.А. Еще раз к вопросу о дренировании брюшной полости. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018; 177(4): 86-88. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-86-88
2. Зубрицкий В.Ф., Покровский К.А., Забелин М.В., Голубев И.В., Розберг Е.П., Савенков С.В., и др. Дренирование брюшной полости после абдоминальных операций. Рациональный взгляд на проблему. *Анналы хирургии*. 2012; (1): 67-70.
3. Messenger M, Sabbagh C, Denost Q, Regimbeau JM, Laurent C, Rullier E, et al. Is there still a need for prophylactic intra-abdominal drainage in elective major gastro-intestinal surgery? *J Visc Surg*. 2015; 152(5): 305-313. doi: 10.1016/j.jvisurg.2015.09.008
4. Кормасов Е.А., Горбунов Ю.Б., Кричмар А.М. Дренирование в абдоминальной хирургии: стандарты или здравый смысл? *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012; 5(3): 525-527.
5. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *British Medical Journal*. 2001; (322): 473-476. doi: 10.1136/bmj.322.7284.473
6. Салахов Е.К., Кусманович С.К. Современные подходы к дренированию брюшной полости при распространённом перитоните. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(3): 385-390. doi: 10.17750/KMJ2015-385
7. Khan S, Rai P, Misra G. Is prophylactic drainage of peritoneal cavity after gut surgery necessary?: A non-randomized comparative study from a teaching hospital. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(10): PC01- PC03. doi: 10.7860/JCDR/2015/8293.6577
8. Аюшинова Н.И., Лепехова С.А., Шурыгина И.А., Рой Т.А., Шурыгин М.Г., Зарицкая Л.В., и др. Способ моделирования спячного процесса в брюшной полости. Патент на изобретение RU 2467401 C1, 20.11.2012.
9. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Лепехова С.А., Балькина А.В., Малгатаева Е.Р., и др. Экспериментальная модель для разработки способов профилактики спячного процесса в брюшной полости. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 109(2): 51-53.

REFERENCES

1. Zemlyanot VP, Sigua BV, Filenko BP, Glushkov NI, Kurkov AA, Ignatenko VA. Once again to the issue of drainage of the abdominal cavity. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018; 177(4): 86-88. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-86-88. (In Russ.).
2. Zubrickij VF, Pokrovskij KA, Zabelin MV, Golubev IV, Rozberg EP, Savenkov SV, et al. Abdominal suction after abdominal surgeries. Rational view of the problem. *Annaly Khirurgii*. 2012; (1): 67-70. (In Russ.).
3. Messenger M, Sabbagh C, Denost Q, Regimbeau JM, Laurent C, Rullier E, et al. Is there still a need for prophylactic intra-abdominal drainage in elective major gastro-intestinal surgery? *J Visc Surg*. 2015; 152(5): 305-313. doi: 10.1016/j.jvisurg.2015.09.008
4. Korymasov EA, Gorbunov YuV, Krichmar AM. Drainage in abdominal surgery: standards or common sense? *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2012; 5(3): 525-527. (In Russ.).
5. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *British Medical Journal*. 2001; (322): 473-476. doi: 10.1136/bmj.322.7284.473
6. Salakhov EK, Kusmanovich SK. Modern approaches to drainage of the abdominal cavity with peritonitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96(3): 385-390. doi: 10.17750/KMJ2015-385 (In Russ.).
7. Khan S, Rai P, Misra G. Is prophylactic drainage of peritoneal cavity after gut surgery necessary?: A non-randomized comparative study from a teaching hospital. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(10): PC01- PC03. doi: 10.7860/JCDR/2015/8293.6577
8. Ayushinova NI, Lepekhova SA, Shurygina IA, RojTA, Shurygin MG, Zaritskaya LV, et al. A method for modeling the adhesive process in the abdominal cavity. Patent RU 2467401 C1, 20.11.2012. (In Russ.).
9. Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Lepekhova SA, Balykina AV, Malgataeva ER, et al. An experimental model for developing methods for the prevention of adhesions in the abdominal cavity. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 109(2): 51-53. (In Russ.).

Сведения об авторах

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: irinashurygina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Аюшинова Наталья Ильинична – кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения гнойной хирургии № 1, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: katnatlove@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5200-3962>

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: shurygin@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Дремина Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: drema76@mail.ru

Лозовская Евгения Александровна – кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: molodegny31@mail.ru

Невежина Анна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Чепурных Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, учёный секретарь, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Information about the authors

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of Russian Academy of Sciences, Deputy Director of Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Natalya I. Ayushinova – Cand. Sc. (Med.), Surgeon of the Department of Purulent Surgery N 1, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: katnatlove@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5200-3962>

Mikhail G. Shurygin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific-Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: shurygin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Natalya N. Dremina – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cellular Technologies and Regeneration Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Evgeniya A. Lozovskaya – Cand. Sc. (Vet.), Research Officer at the Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: molodegny31@mail.ru

Anna V. Nevezhina – Junior Research Officer, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Elena E. Chepurnykh – Cand. Sc. (Med.), Scientific Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Вклад авторов

Шурыгина И.А. – морфологические исследования, написание статьи.

Аюшинова Н.И., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Чепурных Е.Е. – дизайн эксперимента, моделирование на экспериментальных животных.

Невежина А.В. – гематологические исследования.

Шурыгин М.Г. – статистическая обработка, написание статьи.

Статья получена: 23.03.2019. Статья принята: 27.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 23.03.2019. Accepted: 27.03.2020. Published: 26.04.2020.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.12

Характеристика заболеваемости по обращаемости за медицинской помощью населения промышленных городов Иркутской области

Лисовцов А.А., Лещенко Я.А.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Лисовцов Александр Александрович, e-mail: a.a.lisovtsov@gmail.com

Резюме

Промышленные города Иркутской области представляют собой тип социально-экологических систем, население которых в течение длительного времени проживает в условиях сочетанного воздействия неблагоприятных техногенных и социально-экономических факторов.

Цель исследования: оценка особенностей общей заболеваемости населения промышленных городов Иркутской области (Ангарска, Шелехова) в первом-втором десятилетиях XXI века.

Методы. Проанализированы показатели заболеваемости по обращаемости населения за медицинской помощью, представляемые учреждениями здравоохранения в статистической форме № 12. Оценивали характеристики заболеваний, выявленных впервые в жизни (первичная заболеваемость). Для выявления тенденций (трендов) в динамике показателей заболеваемости применили метод регрессионного анализа (линейная и квадратичная функции со свободным членом).

Результаты. В динамике общего показателя первичной заболеваемости в обоих исследуемых городах не выявлено тенденций к устойчивому росту или снижению. При этом в динамике показателей по некоторым классам болезней отмечались статистически значимые тренды увеличения заболеваемости (классы болезней костно-мышечной системы, болезней мочеполовой системы, болезней органов дыхания), а также тренды снижения заболеваемости (классы инфекционных болезней, новообразований и болезней кожи).

Заключение. Произошедшие в течение 14 лет изменения в структуре первичной заболеваемости, свидетельствуют о патоморфозе патологии, по поводу которой население обращается за медицинской помощью. Возрастание распространённости среди населения болезней костно-мышечной системы, болезней мочеполовых органов и других может быть обусловлено как процессами старения населения, так и изменениями в образе жизни (особенно молодёжи), происходящими под воздействием негативных факторов социокультурной среды и других.

Ключевые слова: население промышленных городов, общая заболеваемость, основные тенденции, патоморфоз

Для цитирования: Лисовцов А.А., Лещенко Я.А. Характеристика заболеваемости по обращаемости за медицинской помощью населения промышленных городов Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 96-101. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.12

Description of the Incidence among Population of Industrial Cities in the Irkutsk Region

Lisovtsov A.A., Leschenko Ya.A.

East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research (12a Microdistrict 3, Angarsk 665827, Russian Federation)

Corresponding author: Aleksandr A. Lisovtsov, e-mail: a.a.lisovtsov@gmail.com

Abstract

The industrial cities of Irkutsk region are a type of socio-ecological systems, the population of which for a long time lives under the combined influence of adverse technogenic and socio-economic factors.

The aim of the study was to assess the characteristics of the general incidence of the population of industrial cities in the Irkutsk region (Angarsk, Shelekhov) in the first and second decades of the XXI century.

Methods. The morbidity indicators for the appeal of the population for medical care presented by healthcare institutions in statistical form N 12 were analyzed. We evaluated the characteristics of diseases detected for the first time in life (primary incidence). To identify trends in the dynamics of morbidity indicators, the method of regression analysis (linear and quadratic functions with a free term) was used.

Results. In the dynamics of the general indicator of the primary incidence in both studied cities, no tendencies for steady growth or decrease were revealed. At the same time, in the dynamics of indicators for some classes of diseases, there were statistically significant trends in the increase in incidence (classes of diseases of the musculoskeletal system, diseases

of the genitourinary system, respiratory diseases), as well as trends in the decrease in incidence (classes of infectious diseases, neoplasms and skin diseases).

Conclusion. The changes in the structure of primary morbidity that have occurred over 14 years indicate pathomorphism of the pathology, for which the population is seeking medical help. An increase in the prevalence of diseases of the musculoskeletal system, diseases of the genitourinary organs and others among the population can be caused by both the aging processes of the population and changes in lifestyle (especially young people) that occur under the influence of negative factors of the sociocultural environment and others.

Key words: incidence, population of the industrial city, main trends, pathomorphism

For citation: Lisovtsov A.A., Leschenko Ya.A. Description of the incidence among population of industrial cities in the Irkutsk region. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 96-101. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.12

ВВЕДЕНИЕ

Типичными городами нового освоения, где жизнедеятельность населения длительное время проходит в условиях значительной техногенной нагрузки, обусловленной загрязнением городской среды объектами промышленно-энергетического комплекса и автомобильным транспортом, являются промышленные города Иркутской области Ангарск и Шелехов [1, 2]. Им также свойственны многие социально-экономические проблемы, резко обострившиеся в процессе либеральных экономических реформ в 1990-е годы. Однако всё ещё недостаточно изучены проблемы формирования нарушений здоровья населения таких городов, в частности проблемы формирования уровней и структуры общей заболеваемости.

При комплексных воздействиях на население социальных и техногенных факторов возникают разного рода ответные реакции организма, в частности, в виде повышенной заболеваемости. До настоящего времени одним из основных источников информации о состоянии здоровья населения для системы здравоохранения является официальная статистика заболеваемости по данным обращаемости за медицинской помощью [3, 4, 5].

Всесторонний динамический анализ информации о заболеваемости по обращаемости позволяет выявлять тенденции в формировании уровня заболеваемости, устанавливать устойчивые изменения в её структуре (патоморфоз) и на этой основе определять стратегические задачи для органов здравоохранения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить и оценить структурно-количественные и динамические особенности общей заболеваемости населения промышленных городов Иркутской области (Ангарска и Шелехова) в первом-втором десятилетиях XXI века.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При оценке состояния здоровья населения по данным обращаемости населения за медицинской помощью проведён динамический и структурно-количественный анализ показателя первичной заболеваемости. Данный показатель, обозначаемый в международной санитарной статистике как *incidence*, характеризует численность всех заболеваний, выявленных впервые в жизни, в расчёте на 1000 человек населения (или 100 000 чел.). Анализ показателей осуществлялся стандартными эпидемиологическими методами (расчёт интенсивных и экстенсивных показателей). Показатели рассчитаны на основе данных, полученных из форм статистической отчётности № 12 и численности населения городов (в данном случае Ангарска и Шелехова). Анализ проведён за период с 2004

по 2017 г. (за исключением 2008 и 2012 гг.). Для изучения динамических изменений использовался регрессионный анализ (линейная и квадратичная функции со свободным членом). Статистическая значимость тренда признавалась, если значения коэффициентов регрессии не были равны 0 при критическом уровне $p < 0,05$.

Для оценки возможных качественных изменений заболеваемости (патоморфоз патологии), происходивших в процессе эволюции социально-экологических систем городов, выявляли различия в структуре заболеваемости на начало и конец периода наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения показателя первичной заболеваемости в г. Ангарске регистрировались на уровне 557,9–827,3 ‰ (табл. 1). Исключение составил 2005 г., когда, по непонятной причине, зафиксирован резкий скачок заболеваемости до уровня 1711,1 ‰. Статистически значимого тренда изменения первичной заболеваемости не выявлено ($p = 0,466$, $R^2 = 0,054$).

В г. Ангарске в течение всего периода наблюдения происходил последовательный рост заболеваемости по классам: болезней уха ($p = 0,029$, $R^2 = 0,394$), органов дыхания ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,820$), костно-мышечной системы ($p = 0,001$, $R^2 = 0,868$). По отношению к уровням базового года (2004 г.) значения показателей к 2017 г. увеличились на 57,9 %, 42,4 % и 139,3 % соответственно (табл. 1). Умеренные тренды снижения показателей заболеваемости отмечались по классам инфекционных болезней ($p = 0,044$, $R^2 = 0,346$), новообразований ($p = 0,028$, $R^2 = 0,572$) и болезней кожи ($p = 0,012$, $R^2 = 0,484$), значения которых уменьшились, соответственно, на 59,9 %, 3,7 % и 75,5 % (табл. 1).

Не выявлено значимых трендов роста или снижения показателей заболеваемости по классам: болезней крови ($p = 0,631$, $R^2 = 0,024$), болезней нервной ($p = 0,919$, $R^2 = 0,001$), эндокринной ($p = 0,948$, $R^2 < 0,001$), мочеполовой ($p = 0,066$, $R^2 = 0,453$) систем.

В г. Шелехове уровень общего показателя первичной заболеваемости в период наблюдения был более высоким: изменения значений показателя происходили, в основном, в интервале 1007,9–1203,3 ‰ (табл. 2). Лишь в 2007 г. показатель увеличивался до 1312,2 ‰. Статистически значимый тренд в динамике показателя отсутствовал ($p = 0,171$, $R^2 = 0,178$). В динамике заболеваемости по отдельным классам болезней отмечались разнонаправленные тренды. Снижение уровня заболеваемости происходило по классам: инфекционных болезней ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,915$), новообразований ($p = 0,004$, $R^2 = 0,572$), болезней нервной системы ($p = 0,003$, $R^2 = 0,615$), глаза ($p = 0,002$, $R^2 = 0,649$), кожи ($p = 0,006$, $R^2 = 0,552$), врождённых аномалий ($p = 0,004$, $R^2 = 0,572$).

Таблица 1
Динамика показателей первичной заболеваемости населения г. Ангарска по данным обращаемости за медицинской помощью в 2004–2017 гг. (число вновь выявленных заболеваний в течение года на 1000 чел. населения)

Table 1
Dynamics of indicators of the incidence among the population of Angarsk according to the appeal for medical care in 2004–2017 (the number of newly diagnosed diseases during the year per 1000 population)

Показатели	2004	2005	2006	2007	2009	2010	2011	2013	2014	2015	2016	2017	2017/ 2004, %	Значимость
Всего	660,9	1711,1	563,5	557,9	711,0	699,5	783,6	778,6	745,1	827,3	697,9	680,4	3,0	$F = 0,6$, $p = 0,466$, $R^2 = 0,054$
инфекционные болезни	45,6	55,6	18,9	17,5	23,7	24,3	24,0	21,2	26,6	21,2	19,7	18,3	<u>-59,9</u>	$F = 5,3$, $p = 0,044$, $R^2 = 0,346$
новообразования	8,4	5,4	4,1	4,7	8,9	9,2	14,2	14,4	12,6	13,4	10,8	8,1	<u>-3,7</u>	$F = 6,6$, $p = 0,028$, $R^2 = 0,399$
болезни крови	3,1	2,8	3,1	2,3	2,8	2,0	1,4	2,6	3,1	4,9	2,8	2,5	-20,9	$F = 0,25$, $p = 0,631$, $R^2 = 0,024$
болезни эндокринной системы	11,6	13,0	15,1	8,1	16,7	12,9	0,0	15,5	18,9	13,1	11,0	10,5	-10,1	$F = 0,005$, $p = 0,948$, $R^2 < 0,001$
психические расстройства	6,3	6,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	-100,0	–
болезни нервной системы	11,6	16,1	17,0	14,6	11,5	23,4	12,4	12,7	14,3	17,5	15,1	12,4	6,9	$F = 0,011$, $p = 0,919$, $R^2 = 0,001$
болезни глаза	21,9	24,1	20,7	22,1	23,3	18,0	37,8	31,6	30,2	37,4	23,0	18,9	-13,7	$F = 1,1$, $p = 0,317$, $R^2 = 0,100$
болезни уха	16,0	21,0	24,0	16,9	17,5	22,2	29,4	45,9	37,3	45,9	26,2	25,2	<u>57,9</u>	$F = 6,5$, $p = 0,029$, $R^2 = 0,394$
болезни системы кровообращения	8,5	6,1	8,0	9,9	18,7	14,2	20,8	23,2	19,4	21,1	12,5	13,8	<u>62,7*</u>	$F = 11,9$, $p = 0,003$, $R^2 = 0,726$
болезни органов дыхания	272,4	246,6	253,0	256,8	314,0	284,8	290,7	319,0	312,0	378,9	353,9	387,8	<u>42,4</u>	$F = 45,4$, $p < 0,0001$, $R^2 = 0,820$
болезни органов пищеварения	27,7	24,0	28,1	24,1	33,3	33,6	46,9	41,7	37,2	47,7	32,4	28,1	<u>1,4*</u>	$F = 4,8$, $p = 0,038$, $R^2 = 0,517$
болезни кожи	44,3	38,8	16,1	13,9	20,2	18,4	21,9	17,2	14,1	17,8	14,1	10,9	<u>-75,5</u>	$F = 9,4$, $p = 0,012$, $R^2 = 0,484$
болезни костно-мышечной системы	15,0	13,4	24,7	26,3	49,9	54,0	81,3	61,3	48,9	53,3	35,8	35,9	<u>139,3*</u>	$F = 27,2$, $p = 0,001$, $R^2 = 0,792$
болезни мочеполовой системы	46,9	46,7	40,8	40,5	40,8	78,2	70,0	64,9	49,7	54,8	43,5	21,5	-54,2*	$F = 3,7$, $p = 0,066$, $R^2 = 0,453$
беременность, роды и послеродовой период	19,2	6,4	68,7	47,9	57,9	38,7	60,3	71,0	61,0	7,9	44,4	0,5	-97,6*	$F = 4,2$, $p = 0,05$, $R^2 = 0,485$
состояния перинатального периода	1,7	11,6	10,7	11,0	9,8	9,9	6,6	9,3	9,0	15,3	15,7	8,8	424,0	$F = 2,4$, $p = 0,151$, $R^2 = 0,195$
врождённые аномалии	1,0	0,6	0,6	0,7	1,0	1,4	1,2	1,1	1,4	1,0	1,2	0,1	-87,1	$F = 0,142$, $p = 0,714$, $R^2 = 0,014$
симптомы, не классифицируемые в других рубриках	2,2	2,2	1,9	2,2	17,7	0,2	1,3	2,4	0,0	0,0	0,0	0,0	-100,0	$F = 0,795$, $p = 0,394$, $R^2 = 0,074$
Внешние причины заболеваемости	97,7	75,2	66,4	82,1	93,7	90,3	93,2	84,2	102,7	94,8	82,3	84,0	-14,0	$F = 0,776$, $p = 0,399$, $R^2 = 0,072$

Примечание. * – значения коэффициентов представлены для квадратичного уравнения регрессии

Значения показателей по этим классам снизились на 23–76 % (табл. 2). Динамика показателя первичной заболеваемости по трём классам – болезней уха, органов дыхания и костно-мышечной системы – характеризова-

лась возрастающим трендом (показатели увеличились на 38,3–112,0 %). По классам болезней эндокринной системы, системы кровообращения и органов пищеварения, а также по классу осложнений беременности,

Таблица 2

Динамика показателей первичной заболеваемости населения г. Шелехова по данным обращаемости за медицинской помощью в 2004–2017 гг. (число вновь выявленных заболеваний в течение года на 1000 чел. населения)

Table 2

Dynamics of indicators of the incidence among the population of Shelekhov according to the appeal for medical care in 2004–2017 (the number of newly diagnosed diseases during the year per 1000 population)

Показатель	2004	2005	2006	2007	2009	2010	2011	2013	2014	2015	2016	2017	2017/ 2004, %	Значимость
Всего	1007,9	1012,4	1176,9	1312,2	1099,1	1121,6	1112,5	1123,4	1167,8	1177,9	1203,3	1186,6	17,7	$F = 2,2$, $p = 0,171$, $R^2 = 0,178$
инфекционные болезни	79,9	77,5	79,5	80,2	61,0	61,0	62,9	49,4	48,7	44,5	25,0	22,4	-72,0	$F = 107,1$, $p < 0,0001$, $R^2 = 0,915$
новообразования	16,5	16,3	18,1	17,6	13,0	12,4	12,6	13,4	14,4	12,7	13,0	12,6	-23,6	$F = 13,3$, $p = 0,004$, $R^2 = 0,572$
болезни крови	5,8	4,7	5,4	6,5	5,9	6,1	6,1	7,1	6,6	7,3	8,5	8,4	44,8	$F = 34,1$, $p < 0,0001$, $R^2 = 0,773$
болезни эндокринной системы	19,9	18,6	17,0	30,8	9,9	7,6	0,0	10,6	15,1	25,8	20,1	34,0	70,9*	$F = 4,8$, $p = 0,039$, $R^2 = 0,514$
психические расстройства	0,4	4,2	2,2	1,9	3,1	2,7	2,4	4,5	3,4	4,6	3,3	2,6	550,0	$F = 3,2$, $p = 0,103$, $R^2 = 0,243$
болезни нервной системы	44,3	42,0	49,1	35,2	24,9	21,2	18,1	19,7	20,6	23,8	24,0	24,0	-45,8	$F = 16,0$, $p = 0,003$, $R^2 = 0,615$
болезни глаза	64,9	61,7	67,9	50,5	52,3	44,8	42,1	43,6	44,0	43,5	44,0	47,6	-26,7	$F = 18,4$, $p = 0,002$, $R^2 = 0,649$
болезни уха	19,2	19,5	29,6	23,3	15,2	22,1	22,9	27,5	29,1	30,4	31,1	40,7	112,0	$F = 11,6$, $p = 0,007$, $R^2 = 0,536$
болезни системы кровообращения	54,4	28,1	37,0	36,5	24,6	25,0	25,4	29,6	31,8	31,6	31,0	30,7	-43,6*	$F = 5,6$, $p = 0,026$, $R^2 = 0,555$
болезни органов дыхания	296,6	312,6	398,8	551,3	481,7	479,2	469,6	500,0	509,9	529,4	586,9	578,7	95,1	$F = 21,7$, $p = 0,001$, $R^2 = 0,685$
болезни органов пищеварения	77,7	73,5	67,3	73,3	73,7	83,4	79,9	82,1	79,9	71,8	66,8	49,6	-36,2*	$F = 5,5$, $p = 0,028$, $R^2 = 0,549$
болезни кожи	66,8	65,4	96,1	91,5	62,5	65,6	56,7	59,0	56,0	52,0	49,6	44,7	-33,1	$F = 12,3$, $p = 0,006$, $R^2 = 0,552$
болезни костно-мышечной системы	60,1	38,7	44,4	48,1	59,7	59,4	73,7	78,6	80,4	86,0	85,8	83,1	38,3	$F = 48,1$, $p < 0,0001$, $R^2 = 0,828$
болезни мочеполовой системы	81,2	82,3	149,0	134,7	98,4	99,1	99,1	100,6	107,8	100,8	96,6	96,5	18,8	$F = 0,20$, $p = 0,667$, $R^2 = 0,019$
беременность, роды и послеродовой период	13,8	56,2	37,6	51,7	90,7	91,7	91,5	69,3	75,0	78,4	78,0	76,3	452,9*	$F = 14,3$, $p = 0,002$, $R^2 = 0,761$
состояния перинатального периода	6,0	15,0	15,3	28,6	23,1	15,8	14,8	14,1	12,5	10,4	17,3	18,5	208,3	$F < 0,001$, $p = 0,997$, $R^2 < 0,001$
врожденные аномалии	2,5	1,4	1,5	1,2	1,1	1,3	1,5	1,7	0,8	0,7	0,6	0,6	-76,0	$F = 13,4$, $p = 0,004$, $R^2 = 0,572$
симптомы, не классифицируемые в других рубриках	4,7	3,0	3,6	3,0	2,1	2,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-100,0	$F = 55,7$, $p < 0,0001$, $R^2 = 0,848$
Внешние причины заболеваемости	89,1	91,7	97,3	80,6	80,6	103,7	101,2	74,2	94,8	91,5	94,3	87,7	-1,6	$F < 0,001$, $p = 0,991$, $R^2 < 0,001$

Примечание. * – значения коэффициентов представлены для квадратичного уравнения регрессии

родов и послеродового периода динамику показателей заболеваемости можно условно разделить на два периода: по первым двум классам отмечался подъем уровня в середине периода исследования, по двум остальным –

продолжительное снижение и последующий подъем уровня к концу периода исследования.

Для выявления возможных качественных изменений, происходивших в заболеваемости населения изучаемых

городов на протяжении 14 лет, мы провели сравнительный анализ структуры заболеваемости в начале (2004 г.) и конце (2017 г.) периода наблюдения.

В г. Ангарске в 2004 г. в структуре первичной заболеваемости пять первых ранговых мест, в порядке снижения удельного веса, занимали: болезни органов дыхания (41,2 %), внешние причины (14,8 %), болезни мочеполовой системы (7,1 %), инфекционные болезни (6,9 %), болезни кожи (6,7 %), болезни глаза (3,3 %). К 2017 г. иерархия классов болезней претерпела некоторые изменения. Первое и второе ранговые места по-прежнему занимали болезни органов дыхания (57,0 %) и внешние причины заболеваемости (12,3 %). Удельный вес класса болезней костно-мышечной системы значительно увеличился, составив 5,3 %, в результате чего он занял третье ранговое место. Кроме этого повысили свой удельный вес классы болезней органов пищеварения (4,1 %) и болезней уха и сосцевидного отростка (3,7 %), которые передвинулись, соответственно, с шестого и восьмого места на 4-е и 5-е места.

В 2004 г. в г. Шелехове первые пять мест в структуре заболеваемости занимали болезни органов дыхания (29,4 %), внешние причины заболеваемости (8,8 %), болезни мочеполовой системы (8,1 %), инфекционные и паразитарные болезни (7,9 %), болезни органов пищеварения (7,7 %). К 2017 г. в структуре заболеваемости также произошли изменения. Ведущей причиной первичных обращений за медицинской помощью (1-е ранговое место) остался класс болезней органов дыхания (48,8 %), на второе место поднялся класс болезней мочеполовой системы (8,1 %), «отодвинув» класс внешних причин заболеваемости на третье место (7,4 %). На четвертое ранговое место переместился (с восьмого в 2004 г.) класс болезней костно-мышечной системы (7,0 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

За период наблюдения в динамике первичной заболеваемости в обоих исследуемых городах не выявлено значимых трендов роста или снижения общего показателя. В то же время отмечены значимые изменения в динамике показателей по некоторым классам болезней. Так, в обоих изучаемых городах обнаружены статистически значимые тренды увеличения заболеваемости по классам болезней органов дыхания и уха, а также тренды снижения показателей по классам инфекционных болезней, новообразований и болезней кожи. По классу болезней органов пищеварения в г. Шелехове и г. Ангарске уровень заболеваемости в начале периода наблюдения имел восходящий тренд, а во второй половине периода наблюдения значение показателя проявило тенденцию к снижению. Вышеописанные динамические сдвиги привели к изменению структуры первичной обращаемости населения в обоих исследуемых городах. С позиций эпидемиологии и клинической медицины стойкое изменение структуры заболеваемости характеризуется как патоморфоз патологии. Данное явление может свидетельствовать о качественных (патогенетических) изменениях в формировании отдельных форм патологии под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды. Так обращает на себя внимание существенное увеличение распространенности болезней костно-мышечной системы, а также увеличение удельного веса данного класса в структуре заболеваемости. Данное

обстоятельство может быть обусловлено заметно усилившимся в постсоветский период процессом старения населения [6, 7], поскольку с увеличением возраста среди населения растёт распространённость дегенеративно-дистрофической патологии – остеохондрозов, артритов, бурситов, остеопорозов и т. д. [8]. Кроме того, имеются указания на более высокий уровень заболеваемости детского населения болезнями костно-мышечной системы в промышленных городах, где происходит загрязнение объектов окружающей среды веществами техногенного происхождения [9]. Но в отношении распространённости указанной патологии в исследуемых городах имеются определённые различия. В г. Шелехове динамика показателя заболеваемости по данному классу имеет устойчивый возрастающий линейный тренд, в то время как в г. Ангарске во второй половине периода исследования показатель заболеваемости стал последовательно снижаться, о чём говорит статистически значимый тренд показателя в виде квадратичной функции.

Другим классом, поднявшимся в г. Шелехове к 2017 г. на более высокое второе ранговое место в структуре заболеваемости, является класс болезней мочеполовой системы. Это обстоятельство в значительной степени может быть обусловлено негативными изменениями в образе жизни населения, особенно подростков и молодёжи, произошедшими в 1990-е – 2000-е годы. Так по данным, представленным Я.А. Лещенко [10], в Иркутской области в указанный период большую долю среди лиц с инфекционными заболеваниями, передаваемыми половым путём, составляли лица подростково-юношеского возраста с девиантным поведением, употребляющие алкоголь и наркотики, совершающие правонарушения, имеющие отклонения в сексуальном поведении. Вышеуказанные факторы обусловили увеличение распространённости среди подростков и молодёжи инфекционных заболеваний, передаваемых половым путём, что, в свою очередь, привело к увеличению в контингентах девушек частоты воспалительных болезней женских тазовых органов, расстройств менструального цикла и другой патологии.

ВЫВОД

В динамике общего показателя первичной заболеваемости в обоих исследуемых городах не выявлено тенденций к устойчивому росту или снижению. При этом в динамике показателей по некоторым классам болезней отмечались статистически значимые тренды увеличения заболеваемости (классы болезней костно-мышечной системы, болезней мочеполовой системы, болезней органов дыхания), а также – снижения заболеваемости (классы инфекционных болезней, новообразований и болезней кожи).

Произошедшие в течение 14 лет изменения в структуре первичной заболеваемости, свидетельствуют о патоморфозе патологии, по поводу которой население обращается за медицинской помощью. Возрастное распространённости среди населения болезней костно-мышечной системы, болезней мочеполовых органов и других может быть обусловлено как процессами старения населения, так и изменениями в образе жизни (особенно молодёжи), происходящими под воздействием негативных факторов социокультурной среды и других. Для наблюдения и своевременного реагирования органов управления и учреждений здравоохранения

на изменения в заболеваемости населения, необходимы дальнейшие исследования эпидемиологического и социально-гигиенического характера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипов А.Н., Баландин В.А., Вакулин К.Ю., и др. *Экологические проблемы урбанизированных территорий*. Иркутск: Изд-во Ин-та географии СО РАН; 1998.
2. Ефимова Н.В., Маторова Н.И., Юшков Н.Н., Никифорова В.А., Перцева Т.Г. *Медико-экологические риски современного города*. Братск: Изд. ГОУ ВПО «БрГУ»; 2008.
3. Прусаков В.М., Прусакова А.В. Роль специфичности и неспецифичности воздействия локальных факторов окружающей среды в формировании массовых неинфекционных заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(10): 922-929. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-10-922-929
4. Медик В.А. *Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения*. М.: Медицина; 2003.
5. Аскарова З.Ф., Байкина И.М., Чуенкова Г.А., Аскаров Р.А. Динамика заболеваемости населения Уфы. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2012; (6): 23-26.
6. Дмитриева Ю.Н. Территориальные различия показателей демографического старения населения (на примере Байкальского региона). *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Науки о Земле*. 2018; 25: 41-53. doi: 10.26516/2073-3402.2018.25.41
7. Щербак Е.М. Старение населения мира по оценкам ООН 2019 года. *Демоскоп Weekly*. 2019; (837-838): 1-26. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0837/barometer837.pdf>
8. Злобина И.А., Кривцунов А.Н., Богат С.В., Процаев К.И. Костно-мышечная система как орган-мишень процессов старческой астении. *Успехи геронтологии*. 2015; 28(4): 725-728.
9. Пономарева Т.А., Устинова О.Ю., Аминова А.И., Минченко Е.Ю. Особенности структуры патологии костно-мышечной системы на промышленно развитых территориях. В кн.: Черных А.М. (ред.) *Окружающая среда и здоровье населения. Сборник трудов научно-практической дистанционной интернет-конференции, посвящённой 75-летию КГМУ*. Курск: КГМУ; 2010. с. 134-137. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27555675>
10. Лещенко Я.А. Здоровье современных подростков и факторы, его определяющие. *Учёные записки Забайкальского*

государственного гуманитарно-педагогического университета им. Н.Г. Чернышевского. 2012; (5): 72-76.

REFERENCES

1. Antipov AN, Balandin VA, Vakulin KYu, et al. *Environmental problems of urban areas*. Irkutsk: Publishing House of the Institute of Geography SB RAS; 1998. (In Russ.)
2. Efimova NV, Matorova NI, Yushkov NN, Nikiforova VA, Pertseva TG. *Medical and environmental risks of a modern city*. Bratsk: Publishing House GOU VPO «BrSU»; 2008. (In Russ.)
3. Prusakov VM, Prusakova AV. The role of specificity and non-specific effects of local environmental factors in the formation of mass noncommunicable diseases. *Hygiene and sanitation*. 2017; 96(10): 922-929. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-10-922-929 (In Russ.)
4. Medik VA. *The incidence of the population: history, current status and methodology of study*. Moscow: Medicine; 2003. (In Russ.)
5. Askarova ZF, Baykina IM, Chuenkova GA, Askarov RA. The dynamics of the incidence of the population of Ufa. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2012; (6): 23-26. (In Russ.)
6. Dmitrieva YuN. Territorial differences in demographic aging indicators (using the example of the Baikal region). *The bulletin of Irkutsk State University. Series: Earth sciences*. 2018; 25: 41-53. doi: 10.26516/2073-3402.2018.25.41 (In Russ.)
7. Shcherbakova EM. Aging of world population according to UN 2019 estimates. *Demoscope Weekly*. 2019; (837-838): 1-26. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0837/barometer837.pdf> (In Russ.)
8. Zlobina IA, Krivtsunov AN, Bogat SV, Proshchaev KI. The musculoskeletal system as a target organ of the processes of senile asthenia. *Advances in gerontology*. 2015; 28(4): 725-728. (In Russ.)
9. Ponomareva TA, Ustinova OYu, Aminova AI, Minchenko EYu. Features of the structure of the pathology of the musculoskeletal system in industrialized territories. In: Chernykh AM. (ed.) *Environment and public health. Proceedings of the II scientific and practical remote Internet conference dedicated to the 75th anniversary of KSMU*. Kursk: KSMU; 2010. p. 134-137. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27555675> (In Russ.)
10. Leshchenko YaA. The health of modern adolescents and the factors that determine it. *Uchenye zapiski Zabayskogo gosudarstvennogo humanitarno-pedagogicheskogo universiteta im. N.G. Chernyshevskogo*. 2012; (5): 72-76. (In Russ.)

Сведения об авторах

Лисовцов Александр Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: a.a.lisovtsov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2993-4563>

Лещенко Ярослав Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: yaleshenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5687-6966>

Information about the authors

Alexandr A. Lisovtsov – Cand. Sc. (Med), Research Officer at the Laboratory of Ecology-Hygienic Researches, East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research, e-mail: a.a.lisovtsov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2993-4563>

Yaroslav A. Leshchenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Ecology-Hygienic Researches, East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research, e-mail: yaleshenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2993-4563>

Статья получена: 09.12.2019. Статья принята: 10.02.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 09.12.2019. Accepted: 10.02.2020. Published: 26.04.2020.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

50 лет первому академическому институту медицинской науки в Сибири



В 60-е годы прошлого столетия интенсивное промышленное развитие и формирование крупных территориально-промышленных комплексов в Сибири и на востоке страны привело к возникновению широкого спектра медико-биологических проблем по изучению взаимодействия организма человека с большим комплексом производственных и экологических факторов. Решением Президиума Совета Министров СССР и приказом Министра здравоохранения от 10 августа 1970 г. в г. Новосибирске был создан Институт клинической и экспериментальной медицины (ИКЭМ) – первый в Сибири институт Академии медицинских наук СССР. Первым директором ИКЭМа стал выдающийся учёный и организатор Сибирского филиала АМН доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН Влаиль Петрович Казначеев.

Для нового академического института были определены следующие основные научные направления деятельности: изучение физиологических, биохимических и иммунологических изменений в организме человека в процессе адаптации; разработка систем профилактики и лечения острых и хронических заболеваний; разработка общегигиенических принципов оптимизации условий труда, быта и профилактики профессиональных заболеваний в районах Сибири, Крайнего Севера и Дальнего Востока.

Деятельность института положила начало целой эпохе исследований организма человека в экстремальных условиях среды и его адаптации к внешним воздействиям, изучению жизнедеятельности человека в условиях Севера, экологическим проблемам человечества. Важными научными проектами тех лет были изучение феномена адаптации и резервов здоровья, анализ межсистемных связей, описание индивидуальных типов адаптивного поведения, выявление оптимальных вариантов стратегии и тактики поведения, жизнеобеспечения коллективов в экстремальных условиях высоких широт. В разные годы в ИКЭМе выполняли работы в рамках различных целевых научно-практических программ. По результатам программы «Адаптация человека» была сформулирована концепция «синдрома полярного напряжения»; результатом исследований в Арктике и Антарктиде было открытие «полярного метаболического типа», показано, что под влиянием суровых факторов среды организм человека переходит на новый уровень гомеостаза, для которого характерны иные экологически обусловленные нормы его здоровья. В Программе «Пятилетка здоровья» была разработана система жизнеобеспечения крупного промышленного города Норильска. Важным практическим внедрением явилась разработка норм потребности человека в пищевых веществах и энергии для различных клима-

тогеографических регионов Сибири и Крайнего Севера. Обоснована целесообразность применения на Севере белково-липидных рационов, характеризующихся повышенной энергетической ценностью и обладающих антистрессовым эффектом. Для применения на практике научных разработок в 1982 году в ИКЭМе была открыта клиника на 200 коек.

При организации ИКЭМа большая заслуга академика В.П. Казначеева состояла в том, что ИКЭМ стал развиваться как междисциплинарный и многопрофильный институт, что позволило сформировать крупные научные коллективы, которые впоследствии выделились в самостоятельные научно-исследовательские институты. В 1981 г. на базе отдела иммунологии ИКЭМ создан Институт клинической иммунологии СО РАМН (директор – академик РАМН В.П. Лозовой), в 1988 г. на базе отдела экологии – Институт биохимии СО РАМН (директор – академик РАМН Л.Е. Панин). В 1992 г. ИКЭМ был реорганизован в НИИ общей патологии и экологии человека с выделением из его структуры трёх самостоятельных институтов: НИИ молекулярной патологии и экологической биохимии (НИИ МПЭБ, директор – академик РАМН В.В. Ляхович), НИИ медицинской и биологической кибернетики (НИИ МБК, директор – академик РАМН М.Б. Штарк) и НИИ региональной патологии и патологической морфологии (директор – член-корреспондент РАМН Л.М. Непомнящих). В 1998 году при реорганизации институтов СО РАМН на основе объединения НИИ МПЭБ и НИИ МБК был создан НИИ молекулярной биологии и биофизики (НИИ МББ, директор – академик РАМН В.В. Ляхович), а на базе НИИ общей патологии и экологии человека – Научный центр клинической и экспериментальной медицины (директор – член-корреспондент РАМН В.Н. Денисов). С 2001 по 2016 годы Научным центром клинической и экспериментальной медицины (преобразованным в 2014 г. в НИИ экспериментальной и клинической медицины) руководил Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН В.А. Шкурूपий.

В конце 2016 г. в соответствии с Приказом ФАНО России НИИ экспериментальной и клинической медицины (правопреемник ИКЭМ) был преобразован в Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ) в форме присоединения к нему НИИ молекулярной биологии и биофизики, НИИ биохимии и Института молекулярной патологии и патоморфологии. Первым руководителем ФИЦ ФТМ был назначен профессор А.М. Шестопалов, а с 2019 г. руководителем организации является академик РАН М.И. Воевода.

В настоящее время в ФИЦ ФТМ работают 477 сотрудников, в том числе 148 научных сотрудников, из них 4 академика РАН, 1 член-корреспондент РАН, 46 докторов и 50 кандидатов наук. Основными целями деятельности ФИЦ ФТМ являются получение новых знаний в области фундаментальной, персонализированной и трансляционной медицины, а также разработка и внедрение на этой основе прорывных медицинских технологий диагностики, профилактики, лечения и реабилитации наиболее распространённых социально значимых заболеваний человека, подготовка высококвалифицированных научных и медицинских кадров.

Фундаментальные и прикладные научные исследования проводятся по следующим основным направлениям: изучение молекулярно-генетических, клеточных, системных и межсистемных процессов компенсации и приспособления в норме и при патологических состояниях, в том числе в экологических условиях Сибири и Крайнего Севера; изучение механизмов патогенеза социально значимых заболеваний человека; создание технологий персонализированной медицины для профилактики, диагностики и лечения социально-значимых заболеваний с учётом гено- и фенотипического разнообразия, гендерных и возрастных особенностей человека; разработка новых средств, технологий и способов диагностики, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний, болезней смешанного этиопатогенеза; изучение механизмов экспрессии генов системы метаболизма ксенобиотиков, генов онкосупрессоров; изучение молекулярно-генетических основ нейрональной пластичности и механизмов адаптивной регуляции функций; изучение молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий в условиях функционального напряжения гомеостатических систем с целью разработки методов управления пролиферативными, дистрофическими и регенераторными процессами; разработка инновационных средств коррекции нарушений обмена веществ; изучение на основе методов молекулярной биологии, биотехнологии и генной инженерии направленной регуляции активности генов; конструирование штаммов продуцентов белков-регуляторов иммунной системы и гемопоэза, создание профилактических и лечебных средств, диагностических наборов и препаратов.

За три года после создания ФИЦ ФТМ его сотрудниками подготовлены 755 публикаций, индексируемых в российских и международных информационно-аналитических системах научного цитирования, из них 254 статьи в журналах Web of Science и 50 статей, опубликованных совместно с зарубежными учёными; опубликованы 4 монографии; получены 45 свидетельств на результаты интеллектуальной деятельности (патенты, базы данных, программы для ЭВМ).

Редакционный совет и редакционная коллегия журнала «Acta Biomedica Scientifica», коллеги и друзья поздравляют коллектив ФИЦ ФТМ с 50-летним юбилеем учреждения, желают дальнейшего творческого расцвета, притока молодых сил и инновационного развития центра, успешной реализации самых крупномасштабных проектов и замыслов, больших творческих свершений и профессиональных удач, сохранения и приумножения лучших традиций ИКЭМа!

Е.Г. Григорьев (к 70-летию со дня рождения)



5 апреля празднует свой 70-летний юбилей научный руководитель Иркутского научного центра хирургии и травматологии, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН Евгений Георгиевич Григорьев.

Евгений Георгиевич Григорьев родился 5 апреля 1950 года в посёлке Заярск Братского района Иркутской области. Желание стать врачом (и не просто врачом, а именно хирургом) возникло после прочтения замечательной трилогии Ю. Германа «Дорогой мой человек». Поэтому в 1967 году после окончания школы он поступил в Иркутский государственный медицинский институт. Со второго курса студент Григорьев начал дежурить в факультетской клинике, городской и областной клинической больницах, а также в больницах Усоля и Шелехова.

Интерес к науке у Е.Г. Григорьева начал проявляться ещё в период обучения в Иркутском медицинском институте. Так, будучи студентом второго курса, он стал заниматься в научном кружке кафедры факультетской хирургии, позднее стал его председателем. Под руководством профессора А.В. Серкиной он выполнял научные исследования, результаты которых были доложены на двух студенческих республиканских конференциях.

В 1976 году Евгений Георгиевич был приглашён на должность ассистента кафедры госпитальной хирургии ИГМИ, где занимался научными разработками в области актуальных проблем хирургии.

Е.Г. Григорьев одним из первых в России стал разрабатывать и внедрять в практику новые технологии эндоваскулярной хирургии, был одним из инициаторов создания областного центра внутрисердечных и рентгеноконтрастных методов исследования. Методы эндоваскулярной хирургии, разработанные Е.Г. Григорьевым и его учениками на базе Иркутской областной клинической больницы и Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (г. Улан-Удэ), дали возможность существенно улучшить результаты лечения острого инфаркта миокарда, значительно снизить летальность при лёгочном и желудочном кровотечениях, воспалительных заболеваниях живота. За разработку методов эндоваскулярной хирургии в 1979 г. Е.Г. Григорьеву присвоено звание Лауреата премии Иркутского обкома ВЛКСМ имени академика М.К. Янгеля в области науки.

Результатом исследований в области эндоваскулярной хирургии стала защита в 1983 году кандидатской диссертации «Эндоваскулярная терапия и хирургия заболеваний лёгких», в 1990 году – докторской диссертации «Диагностика и лечение лёгочного кровотечения».

Е.Г. Григорьев является одним из ведущих специалистов в проблеме гнойной хирургии. Результатом его исследований в этой области стало открытие в 1987 году одного из первых в России Центра хирургической инфекции на базе Иркутской областной клинической больницы и создание научной школы. На базе данного центра проходят подготовку практические врачи, специализирующиеся в области гнойной хирургии. Это единственный в Иркутской области центр хирургической инфекции, в котором может быть оказана хирургическая помощь пациентам с такими тяжёлыми заболеваниями, как кишечные свищи, панкреонекроз, перитонит, бактериальная деструкция лёгких, гангрена. Е.Г. Григорьевым выдвинут ряд принципиально новых положений по патогенезу, диагностике и лечению данных заболеваний. Их внедрение в практическое здравоохранение позволило существенно улучшить результаты лечения, снизить летальность у тяжёлой категории больных.

Ежегодно в Центре хирургической инфекции, работающем под непосредственным руководством профессора Е.Г. Григорьева, находятся на оперативном лечении до 800 больных, в том числе из самых отдалённых регионов Иркутской области и других субъектов Российской Федерации. Данной актуальной проблеме хирургии посвящены

такие монографии Е.Г. Григорьева в соавторстве с профессором А.С. Коганом, как «Хирургия послеоперационного перитонита» (1996), «Хирургия тяжёлых гнойных процессов» (2000), «Госпитальная инфекция в многопрофильной хирургической клинике» (2003). Научные достижения Е.Г. Григорьева и его коллег в области гнойной хирургии были в 2003 году отмечены Премией Правительства в области науки и техники. В 2012 году Е.Г. Григорьеву присвоено звание Лауреата областного конкурса в сфере науки и техники.

Общепризнанным является вклад Е.Г. Григорьева и его коллег в разработку методов лечения осложнённого рака толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, дивертикулярной болезни толстой кишки. По инициативе Е.Г. Григорьева в 1989 году на базе Иркутской областной клинической больницы создан специализированный региональный центр хирургической колопроктологии.

С 1993 г. Е.Г. Григорьев возглавил Институт хирургии ВСНЦ СО РАМН, который в 1998 году в результате объединения с Научно-исследовательским институтом травматологии и ортопедии был преобразован в Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН (в настоящее время – Иркутский научный центр хирургии и травматологии). По инициативе и при непосредственном руководстве Е.Г. Григорьева на базе НЦРВХ СО РАМН был создан научно-учебно-лечебный комплекс, в состав которого вошли также хирургические отделения Иркутской областной клинической больницы и кафедры госпитальной хирургии ИГМУ. Данный комплекс является клинической базой для обучения и профессионального совершенствования студентов, аспирантов, врачей хирургических специальностей. Результаты многолетних научных исследований Е.Г. Григорьева и его учеников отражены в многочисленных публикациях. Е.Г. Григорьев – соавтор 44 монографий и учебников по хирургическим болезням, им опубликовано свыше 300 статей в рецензируемых журналах и научных сборниках.

Как основатель научной школы, Е.Г. Григорьев большое внимание уделяет подготовке кадров. Под его руководством защищено 12 докторских и 33 кандидатские диссертации.

Разработанные Е.Г. Григорьевым и его учениками новые методы диагностики и лечения закреплены в 46 авторских свидетельствах и патентах на изобретения РФ.

Закономерным итогом многолетней научной деятельности стало избрание Е.Г. Григорьева в 1999 году членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук. С 27 июня 2014 г. – член-корреспондент Российской академии наук.

По инициативе и под руководством Е.Г. Григорьева ежегодно проводятся съезды хирургов Сибири и Дальнего Востока, совещания главных хирургов субъектов Сибирского федерального округа, выездные научно-практические конференции в районах Иркутской области.

Е.Г. Григорьев вложил большой труд в развитие здравоохранения и медицинской науки Республики Бурятия, за что удостоен почётного звания «Заслуженный деятель науки Республики Бурятия» (1996 г.).

В 2007 году Евгению Георгиевичу присвоено почётное звание «Заслуженный врач Монголии». В 2008 году он был принят в Почётные члены Медицинской ассоциации Монголии.

Научную работу Е.Г. Григорьев сочетает с преподавательской работой заведующим кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета.

Плодотворную научно-практическую и педагогическую деятельность Е.Г. Григорьев успешно сочетает и с общественной работой. Он является членом Президиума Сибирского отделения Российской академии наук, заместителем председателя профильной комиссии «Хирургия» Министерства здравоохранения РФ, вице-президентом Российского общества хирургов, главным внештатным специалистом-хирургом и главным внештатным специалистом-колопроктологом Минздрава РФ в Сибирском федеральном округе, членом экспертно-консультативного совета по вопросам социально-экономического развития регионов Сибирского федерального округа при полномочном представителе Президента РФ в СФО.

Кроме того, Е.Г. Григорьев – член Координационного научного совета при Правительстве Иркутской области, эксперт Федерального реестра экспертов научно-технической сферы, председатель экспертной группы хирургического профиля отделения Центральной аттестационной комиссии Минздрава РФ в Сибирском федеральном округе, член Президиума Иркутского научного центра СО РАН.

Е.Г. Григорьев также ведёт активную редакционно-издательскую деятельность: он является членом редакционных коллегий научно-практических журналов «Acta biomedica scientifica», «Вестник Ассоциации хирургов Иркутской области», «Сибирский медицинский журнал» (г. Иркутск), «Бюллетень Сибирской медицины» (г. Томск), «Инфекции в хирургии» (г. Москва), «Колопроктология» (г. Москва), «Политравма» (г. Ленинск-Кузнецкий), «Вестник хирургии им. И.И. Грекова» (г. Москва), журнала им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» (г. Москва), журнала имени Б.В. Петровского «Клиническая и экспериментальная хирургия» (г. Москва), «Дневник Казанской медицинской школы» (г. Казань).

Активная научная, педагогическая и лечебная деятельность Е.Г. Григорьева отмечена наградами: медалью «За строительство Байкало-Амурской магистрали» (1984 г.), орденом Почёта (1996 г.), Почётной грамотой Губернатора Иркутской области (2002 г.), званием «Почётный гражданин Иркутской области» (2003 г.). В 2011 году Евгений Георгиевич награждён знаком общественного поощрения Иркутской области – юбилейной медалью «В память 350-летия Иркутска».

Евгений Георгиевич Григорьев заслуженно пользуется авторитетом среди сотрудников и пациентов, многочисленных коллег как профессионал высокого уровня, внимательный, чуткий и мудрый руководитель, врач и учитель.

*Коллективы Иркутского научного центра хирургии и травматологии,
Иркутского государственного медицинского университета и редколлегия журнала
Acta biomedica scientifica поздравляют Евгения Георгиевича Григорьева с Юбилеем,
желают ему дальнейших успехов на научном поприще, здоровья и творческого долголетия.*