



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 7 №3 / 2020

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
АВГА 1713



ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 7 №3 / 2020

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)	М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)	Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)	А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)	Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)	Ю. Б. Лишманов (Томск)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)	О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)	А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)	И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)	Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)	Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)	

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский (Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич (Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректурa — А. А. Попова



Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702–37–16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2020.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

VICE-EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)	M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)	E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)	A. Kostareva (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)	D. Lebedev (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)	Yu. Lishmanov (Tomsk)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)	O. Moiseeva (St. Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)	A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)	I. Nikitina (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)	E. Parmon (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)	D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)	

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminskaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved
by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education
and Science for the publication of major scientific results of theses
for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. A. Popova

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION»

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2020.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written
permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

НЕВРОЛОГИЯ

NEUROLOGY

5 Иванова Н. Е., Ефимова М. Ю., Алексеева Т. М., Поспелова М. Л., Лепёхина А. С.
НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

5 Ivanova N. E., Efimova M. Yu., Alexeeva T. M., Pospelova M. L., Lepekhina A.S.
NEUROREHABILITATION IN COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS

14 Кравченко М. В., Коростовцева Л. С., Головкова-Кучерявая М. С., Бочкарев М. В., Свиричев Ю. В.
НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: СВЯЗЬ С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ И ТИПОМ КЛАССИФИКАЦИИ TOAST

14 Kravchenko M. V., Korostovtseva L. S., Golovkova-Kucheriavaia M. S., Bochkarev M. V., Sviryaev Y. V.
SLEEP BREATHING DISORDERS IN ISCHEMIC STROKE: RELATIONSHIP WITH THE LOCALIZATION AND TOAST CLASSIFICATION SUBTYPES

21 Терновых И. К., Топузова М. П., Чайковская А. Д., Исабекова П. Ш., Алексеева Т. М.
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

21 Ternovykh I. K., Topuzova M. P., Chaykovskaya A. D., Isabekova P. Sh., Alexeeva T. M.
NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

REVIEW

30 Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Кудлай Д. А., Довгалюк И. Ф.
ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С COVID-19: АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

30 Starshinova A. A., Kushnareva E. A., Kudlaj D. A., Dovgaljuk I. F.
PROSPECTS FOR A COVID-19 TREATMENT (REVIEW)

38 Халилова А. С.-А., Иванов С. В.
ОЗОНОТЕРАПИЯ — СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА НА ТКАНЕВОМ УРОВНЕ. ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И В СОЧЕТАНИИ С САНАТОРНО-КУРОРТНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ В КРЫМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

38 Khalilova A. S.-A., Ivanov S. V.
OZONE THERAPY — METHOD OF IMPROVING BODY STATE AT TISSUE LEVEL. APPLICATION IN MEDICINE AND IN COMBINATION WITH SANATORIUM TREATMENT IN CRIMEA (REVIEW)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CASE REPORT

45 Басек И. В., Бенкен А. А., Гребенник В. К., Исмаил-заде И. К., Николайчук Е. И.
ЧАСТИЧНЫЙ АНОМАЛЬНЫЙ ДРЕНАЖ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В НИЖНЮЮ ПОЛУЮ ВЕНУ (СИНДРОМ ЯТАГАНА) – РОЛЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

45 Basek I. V., Benken A. A., Grebennik V. K., Ismail-Zade I. K., Nikolaychuk E. I.
PARTIAL ANOMALOUS DRAINAGE OF PULMONARY VENOUS TO THE INFERIOR VENA CAVA (SCIMITAR SYNDROME) – THE PART OF RADIATED METHODS OF RESEARCH IN PRIMARY DIAGNOSTICS AND CONTROL OF SURGICAL TREATMENT (CASE REPORT).

55 Лаврищева Ю. В., Калединова Я. С., Яковенко А. А., Артемьев И. А.
ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТКИ С АНЦА-СИСТЕМНЫМ ВАСКУЛИТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

55 Lavrishcheva Iu. V., Kaledinova Y. S., Yakovenko A. A., Artemev I. A.
SEVERE COURSE OF QUICKLY PROGRESSING GLOMERULONEPHRITIS IN A PATIENT WITH ANTSA-ASSOCIATED VASCULITIS (CASE REPORT)

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Иванова Н. Е., Ефимова М. Ю., Алексеева Т. М.,
Поспелова М. Л., Лепёхина А. С.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Иванова Наталия Евгеньевна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: ivamel@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.03.2020
и принята к печати 05.06.2020.

Резюме

Актуальность. Нейрохирургическая патология головного мозга — актуальная проблема современной медицины. Существующие модели когнитивной реабилитации базируются на нейропсихологической коррекции. В литературных источниках содержится недостаточно информации о влиянии медикаментозных и физиотерапевтических методик на высшую нервную деятельность. **Цель.** Оценить влияние нейрореабилитации при когнитивных нарушениях у пациентов с нейрохирургической патологией головного мозга. **Материалы и методы.** Динамика когнитивных нарушений исследована у 165 нейрохирургических больных (72 мужчин, 93 женщины, средний возраст $52,82 \pm 14,79$ лет) на II этапе реабилитации. Степень выраженности дефицита высших корковых функций оценивалась при поступлении и через 30 суток пребывания в отделении реабилитации. Применялся тест Рощиной, MMSE, FAB, а также HDRS для выявления депрессии. **Результаты.** При анализе динамики показателей балльной оценки высших корковых функций было выявлено, что во всех группах пациентов когнитивная реабилитация привела к положительным результатам. **Заключение.** Сочетанное применение нейропсихологических, медикаментозных и физиотерапевтических методик позволяет существенно улучшить результаты восстановительного лечения.

Ключевые слова: восстановительное лечение, высшие корковые функции, когнитивные нарушения, нейрореабилитация, нейрохирургическая патология, физиотерапия.

Для цитирования: Иванова Н.Е., Ефимова М.Ю., Алексеева Т.М. и др. Нейрореабилитация при когнитивных нарушениях у пациентов с нейрохирургической патологией головного мозга. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 5-13. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-5-13.

NEUROREHABILITATION IN COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH NEUROSURGICAL BRAIN PATHOLOGY

Ivanova N. E., Efimova M. Yu., Alexeeva T. M.,
Pospelova M. L., Lepekhina A. S.

Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ivanova Natalia E.,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str. 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: ivamel@yandex.ru

Received 02 March 2020; accepted 05 June
2020.

Abstract

Background. Neurosurgical pathology of the brain is an urgent problem of modern medicine. Existing models of cognitive rehabilitation are based on neuropsychological correction. The literature does not contain enough information about the effect of medical and physiotherapeutic techniques on higher nervous activity. **Objective.** To assess the effect of neurorehabilitation in cognitive impairment in patients with neurosurgical brain pathology. **Design and methods.** The dynamics of cognitive impairment was studied in 165 neurosurgical patients (72 men, 93 women, average age 52.82 ± 14.79 years) at the second stage of rehabilitation. The severity of the deficit of higher cortical functions was assessed upon admission and after 30 days in the rehabilitation department. Roschina test, MMSE, FAB, HDRS were used to detect depression. **Results.** When analyzing the dynamics of indicators for scoring higher cortical functions, it was found that in all groups of patients, cognitive rehabilitation led to positive results. **Conclusion.** The combined use of neuropsychological, medical and physiotherapeutic techniques can significantly improve the results of rehabilitation treatment.

Key words: cognitive impairment, higher cortical functions, neurorehabilitation, neurosurgical pathology, physiotherapy. rehabilitation treatment.

For citation: Ivanova NE, Efimova MYu, Alexeeva TM, et al. Neurorehabilitation in cognitive disorders in patients with neurosurgical brain pathology. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(3): 5-13. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-5-13.

Введение

Нейрохирургическая патология головного мозга — актуальная проблема современной медицины. По данным ВОЗ, от черепно-мозговой травмы страдает от 1,8 до 5,4 человек на 1000 населения в год. При этом от 40 до 60 % выживших признаются инвалидами I и II групп, нуждаются в постоянном медицинском наблюдении и социальной опеке [1]. Согласно сведениям межконтинентального ракового регистра, частота выявления первичных опухолей головного мозга составляет от 6 до 19 на 100 000 представителей мужской и от 4 до 18 на 100 000 представителей женской популяции ежегодно. По данным Национальной российской ассоциации по борьбе с инсультом, в Российской Федерации

регистрируется более 40 000 случаев нетравматических внутричерепных кровоизлияний в год.

Нейрохирургическая патология головного мозга представляет непосредственную угрозу для жизни больного: большинство операций выполняется в экстренном или срочном порядке. Но оперативное вмешательство лишь устраняет морфологический субстрат (гематому, опухолевую массу), не восстанавливая нарушенные межнейронные связи. Именно поэтому заболевания головного мозга, требующие специализированного лечения в условиях нейрохирургического стационара, в большинстве случаев ведут к инвалидизации больного, делая его неспособным к самообслуживанию. В структуре неврологического дефицита важную роль играют

нарушения высших корковых функций, которые, однако, зачастую недооцениваются при составлении программ восстановительного лечения.

Существующие модели когнитивной реабилитации базируются на нейропсихологической коррекции. Между тем в литературных источниках содержится недостаточно информации о влиянии медикаментозных и физиотерапевтических методик на высшую нервную деятельность. Таким образом, исследования сравнительной эффективности различных стратегий когнитивной реабилитации при нейрохирургической патологии головного мозга обладают новизной и актуальностью.

Материалы и методы

Динамика когнитивных нарушений исследована у 165 нейрохирургических больных (72 мужчин, 93 женщины, средний возраст $52,82 \pm 14,79$ лет) на II этапе реабилитации. Оперативные вмешательства по поводу нейроонкологической патологии были выполнены в 54 (32,7 %) наблюдениях, по поводу нетравматического внутримозгового кровоизлияния — в 54 (32,7 %) наблюдениях; 44 (26,7 %) пациента перенесли атеротромботический ишемический инсульт и были прооперированы по поводу окклюзионно-стенозных поражений каротидных сосудов, а в 13 (7,9 %) случаях имела место тяжелая черепно-мозговая травма. Степень выраженности дефицита высших корковых функций оценивалась при поступлении и через 30 суток пребывания в отделении реабилитации. Применялся тест Рощиной, MMSE, FAB, а также HDRS для выявления депрессии. Объем реабилитационных мероприятий определялся мультидисциплинарной бригадой индивидуально для каждого пациента: учитывалась структура неврологического дефицита, реабилитационные цели, имеющиеся противопоказания к проведению тех или иных процедур. При последующем анализе были выделены пять групп больных:

- группа, в которой мероприятия когнитивной реабилитации ограничивались 10 ежедневными процедурами нейропсихологической коррекции (65 человек) — контрольная группа;
- группа, в которой нейропсихологическая коррекция сочеталась с 10 процедурами транскраниальной электромагнитной стимуляции аппаратом «АМО-АТОС-Э», ТРИМА (28 человек);
- группа, где пациенты прошли курс занятий с нейропсихологом в сочетании с 10 процедурами светолечения излучением зеленого спектра трансорбитально и на шейно-воротниковую зону с помощью аппарата «ШАТЛ-КОМБИ», МЕДЛАЗ-НЕВА (28 человек);

- группа, где пациенты, помимо занятий с нейропсихологом, принимали перорально препараты мемантина (Аكاتинол Мемантин) и цитиколина (Цераксон) (24 человека);

- группа, где традиционная психокоррекция была заменена курсом из 10 ежедневных сеансов с использованием программы Scientific brain training PRO: реабилитация для персонального компьютера (20 человек).

Распределение полученных данных не соответствовало критерию Колмогорова–Смирнова, поэтому для статистической обработки применялись медиана (М) и межквартильный интервал (25 %; 75 %). Для оценки статистической значимости различий между выборками использовался критерий Манна–Уитни (U).

Результаты

Одной из задач настоящего исследования было определение инвалидизирующей роли когнитивных нарушений и ее объективизация. В арсенале реабилитологов множество шкал, с помощью которых можно оценить повседневную активность пациента, но ни одна из них не позволяет выбрать наиболее актуальные для данного пациента аспекты жизни. Два наиболее сложных для интерпретации понятия Международной классификации функционирования — реализация и капаситет. Классификатор реализации — это оценка имеющихся сложностей у пациента в условиях его привычной среды, включая помощь окружающих и оборудование. Классификатор капаситета — это оценка возможностей самого пациента без какой-либо помощи. На рисунке 1 представлена динамика повседневной активности нейрохирургических больных на фоне проводимой когнитивной реабилитации. Различия в динамике показателей реализации повседневной и потенциальной активности свидетельствуют об эффективности примененных методик, направленных не только на восстановление функции, но и на адаптацию к имеющимся нарушениям.

При анализе динамики показателей балльной оценки высших корковых функций было выявлено, что во всех пяти группах пациентов когнитивная реабилитация привела к положительным результатам. В группе медикаментозной поддержки показатель балльной оценки MMSE при поступлении был равен 25,0 (23,0; 27,0) баллам, при выписке — 29,0 (27,0; 30,0) баллам, средний прирост составил — 3,0 (2,0; 5,0) балла. Показатели FAB в первый день составили 15,0 (12,5; 16,0) баллов, при выписке — 17,0 (17,0; 18,0) баллов, прирост в среднем составил — 2,0 (1,0; 4,5) балла. Оценка

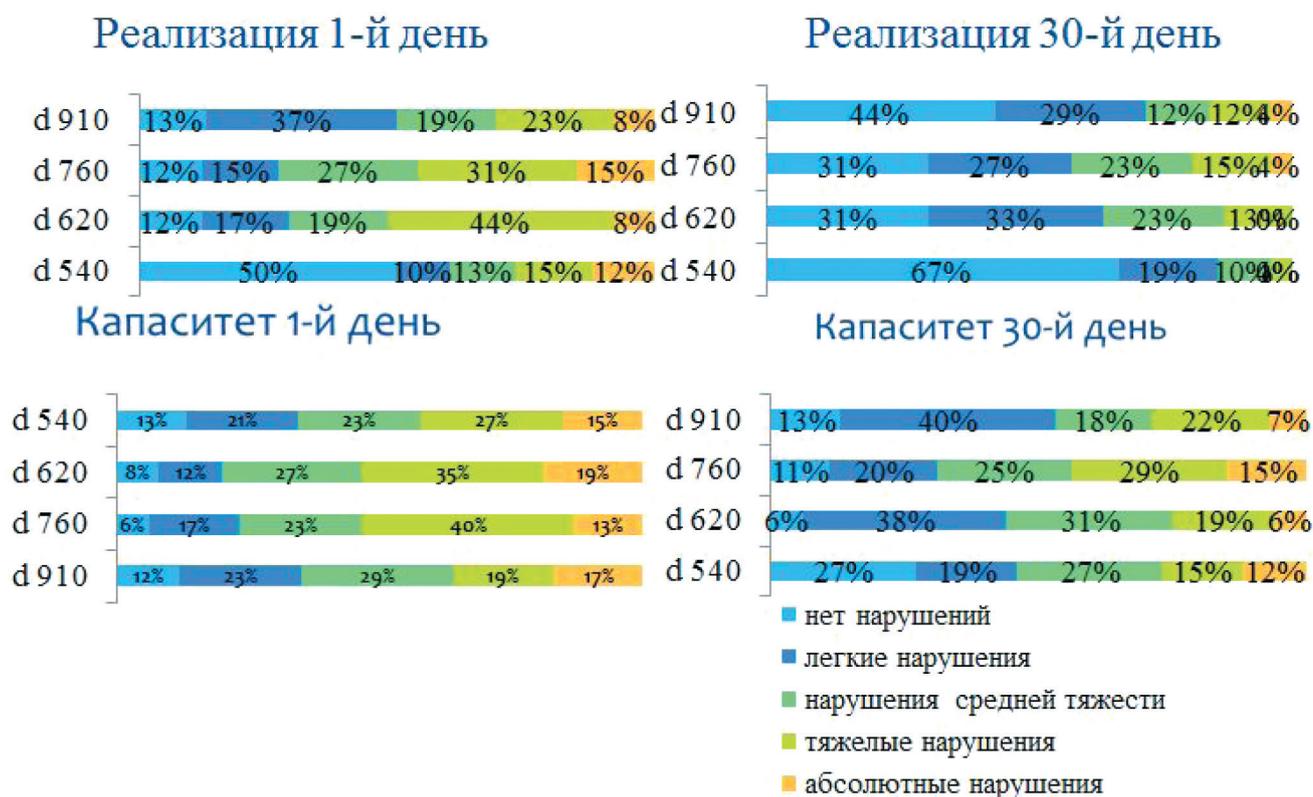


Рис. 1. Динамика повседневной активности по доменам Международной классификации функционирования: d 540 — одевание, d 620 — приобретение товаров и услуг, d 760 — семейные отношения, d 910 — жизнь в сообществах

когнитивных функций с помощью теста Рошиной в начале лечения составила 21,0 (17,0; 27,0) балл, в завершение — 12,5 (10,0; 17,0) баллов, средний прирост был равен 9,0 (5,0; 12,0) баллам. При сравнении показателей балльной оценки по Рошиной при выписке с таковыми в группе психокоррекции было выявлено, что сочетание традиционных занятий с медикаментозной поддержкой статистически значимо более эффективно ($p < 0,05$). Полученный результат согласуется с результатами исследований, посвященных влиянию мемантина и цитиколина на скорость нейрорегенерации в наблюдениях с ишемическим инсультом и тяжелой черепно-мозговой травмой [2–4].

Трансорбитальная фотохромотерапия — одна из наиболее широко распространенных методик восстановления высших корковых функций в физиотерапии; по данным литературы, трансорбитальное воздействие способствует уменьшению дисбаланса кортикальной биоэлектрической активности [5]. В группе, где занятия с психологом сочетались с процедурами фотохромотерапии зеленой матрицей, показатели MMSE в день поступления составили в среднем 25,0 (20,75; 27,0) баллов, в день выписки — 29,0 (26,0; 30,0) баллов, прирост был равен в среднем 3,0 (2,0; 5,25) баллам. Оценка

FAB в начале курса была 14,0 (11,75; 16,25) баллов, при завершении — 17,0 (16,0; 18,0) баллов, прирост соответствовал 2,0 (1,0; 4,0) баллам. Результат тестирования по Рошиной составил при поступлении 19,0 (13,0; 23,75) баллов, при выписке — 14,0 (10,0; 18,0) баллов, прирост соответствовал 4,0 (3,0; 6,25) баллам. Сравнение результатов с таковыми в нейропсихологической группе не позволило отметить статистически значимых различий: для всех шкальных методик показатели выписки и прироста были сопоставимы ($p > 0,05$).

Разнообразные методики электромагнитного воздействия на кору головного мозга с целью нормализации когнитивного статуса популярны из-за механизма их действия, аналогичного проводимости и возбудимости нейронов [6]. По данным исследований, транскраниальная стимуляция повышает биоэлектрическую активность нервных клеток ретикулярной формации и гиппокампа [7].

В группе, где сеансы нейропсихологической коррекции сочетались с процедурами транскраниальной электромагнитной стимуляции, средний показатель MMSE при поступлении составил 25,0 (24,0; 27,0) баллов, при выписке — 29,0 (27,0; 29,0) баллов, средний прирост был равен 3,0 (2,0; 3,0) баллам. Оценка по FAB привела к следующим результатам: средний

балл в первый день был 14,0 (12,0; 17,0), при завершении курса — 18,0 (16,5; 18,0) баллов, прирост соответствовал 2,0 (1,0; 4,25) баллам. При тестировании по Рошиной исходный уровень был в среднем 24,5 (14,75; 28,0) балла, заключительный — 13,0 (9,75; 15,25) баллов, прирост составил 7,0 (3,75; 15,25) баллов. Сопоставление показателей при выписке с аналогичными в группе нейропсихологической коррекции не выявило статистически достоверных различий ($p > 0,05$). Следует, однако, отметить, что степень выраженности нарушений высших корковых функций в группе, где применялась транскраниальная электромагнитная стимуляция, была статистически значимо большей (для шкалы Рошиной

$U = 310,5$; $p < 0,05$), поэтому прирост баллов был достоверно выше (для шкалы Рошиной $U = 297$; $p < 0,05$).

Детальному анализу были подвергнуты результаты когнитивной реабилитации с применением компьютерного тренинга как альтернативы традиционных нейропсихологических сеансов. Программа Scientific brain training PRO, с успехом применяемая для занятий с пациентами нейрохирургического профиля, состоит из десяти элементов. Элемент «исполнительные функции» создан для коррекции апраксии и расстройств мышления; элемент «визуальная память» тренирует распознавание, интерпретацию и запоминание абстрактных фигур различной

Таблица 1. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с разными видами нейрохирургической патологии головного мозга после курса когнитивной реабилитации (тест Рошиной)

Форма нейрохирургической патологии	Сроки	Группа нейропсихологической коррекции, баллы	Группа медикаментозной поддержки, баллы	Группа фотохромотерапии, баллы	Группа ТЭС-ТМС, баллы	Группа компьютерной поддержки, баллы
Черепно-мозговая травма	Поступление	20,0 (15,5; 26,0)	22,0 (21,5; 24,0)	18,0 (16,0; 20,0)	11	—
	Выписка	25,0 (20,25; 29,0)*	13,0 (11,5; 15,5)*	14,0 (11,5; 17,0)	9	—
	Показатель динамики	2,0 (1,5; 4,5)*	12,0 (7,5; 13,5)*	4,0 (3,5; 4,5)	2	—
Ишемический инсульт	Поступление	18,0 (13,0; 22,0)	20,5 (17,75; 27,25)	20,0 (17,0; 24,0)	27,5 (25,75; 28,5)	24
	Выписка	14,0 (13,0; 22,0)*	12,0 (9,75; 13,25)*	12,0 (11,0; 14,0)	15,0 (14,0; 16,5)	21
	Показатель динамики	4,0 (0; 5,0)*	8,5 (6,75; 12,0)*	8,0 (6,0; 12,0)*	12,5 (7,0; 14,0)*	3
Геморрагический инсульт	Поступление	17,0 (14,0; 24,0)	17,0 (17,0; 21,0)	18,5 (12,75; 21,5)	17,0 (14,0; 24,0)	22,5 (17,5; 29,75)
	Выписка	11,0 (10,0; 15,0)	10,0 (9,5; 14,5)	12,0 (9,5; 17,25)	11,0 (10,0; 15,0)	17,0 (11,25; 25,75)
	Показатель динамики	6,0 (3,0; 9,0)	7,0 (3,0; 8,0)	5,5 (3,75; 6,75)	6,0 (3,0; 9,0)	3,5 (2,0; 3,0)
Опухоли головного мозга	Поступление	19,0 (15,0; 21,0)	20,0 (16,0; 21,5)	20,5 (18,0; 27,5)	24,0 (17,25; 29,25)	21,0 (17,0; 24,0)
	Выписка	11,0 (9,0; 15,5)	10,0 (8,0; 13,0)	11,5 (19,5; 15,75)	10,0 (9,25; 10,5)	14,0 (13,0; 19,0)
	Показатель динамики	8,0 (1,0; 11,5)	9,0 (4,0; 11,0)	8,5 (7,0; 10,5)	12,0 (7,5; 16,5)*	5,0 (3,0; 6,0)

Примечание: * — достоверность статистических различий, $p < 0,05$.

сложности. Элемент «пространственная память» включает упражнения сортировки геометрических фигур. Элемент «визуальное внимание» тренирует способность к распознаванию мелких деталей в многокомпонентных изображениях. Элемент «слуховое восприятие» ориентирован на восстановление слуховой памяти и гнозиса соответствующей модальности. Элемент «вербальная и визуальная память» включает упражнения, имитирующие реальные жизненные ситуации. Элемент «навыки зрительного и пространственного восприятия» составлен из заданий на мысленное вращение в пространстве трехмерных фигур. Элемент «скорость обработки информации» направлен на тренировку внимания и быстроты реакции. Элемент «языковые навыки и словарный запас» ориентирован на коррекцию речевых нарушений. Средний показатель MMSE в данной группе при поступлении был ра-

вен 24,5 (19,75; 27,0) баллам, в день выписки — 28,0 (26,0; 29,0) баллам, прирост составил в среднем 2,5 (1,75; 4,0) балла. Средний показатель FAB составил в первый день 15,0 (12,5; 15,0) баллов, при завершении курса — 17,5 (15,25; 18,0) баллов, прирост соответствовал в среднем 2,0 (2,0; 3,0) баллам. Средний показатель тестирования Рожиной был в первый день 24,0 (17,0; 25,0) балла, при заключительном тестировании — 15,0 (12,0; 22,0) баллов, средний прирост был равен 4,0 (3,0; 6,0) баллам. Важно, что при сравнении значений балльного прироста с таковыми в наблюдениях контрольной группы статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Обсуждение

Все формы нейрохирургической патологии головного мозга, несмотря на различия этиологии и патогенеза, приводят к запуску единых базовых

Таблица 2. Динамика когнитивных нарушений у пациентов разного возраста (ВОЗ) после курса когнитивной реабилитации (тест Рожиной)

Возраст (ВОЗ)	Сроки	Группа нейропсихологической коррекции, баллы	Группа медикаментозной поддержки, баллы	Группа фотохромотерапии, баллы	Группа ТЭС-ТМС, баллы	Группа компьютерной поддержки, баллы
Молодой возраст (18–44 года)	Поступление	18,0 (16,0; 26,0)	16,5 (10,5; 22,5)	18,0 (12,25; 20,25)	14,0 (11,0; 27,0)	20,5 (15,75; 26,25)
	Выписка	12,0 (10,5; 17,5)	9,0 (7,5; 16,5)	13,0 (10,75; 17,25)	9,0 (8,0; 15,0)	12,0 (10,0; 16,0)
	Показатель динамики	6,0 (3,0; 10,5)	7,0 (3,5; 9,5)	5,0 (2,0; 7,25)	6,0 (2,0; 12,0)	8,5 (7,0; 11,0)*
Средний возраст (45–59 лет)	Поступление	18,0 (13,5; 23,5)	21,0 (17,0; 27,0)	18,0 (13,0; 20,0)	24,0 (12,0; 26,0)	17,0 (16,5; 20,5)
	Выписка	12,0 (10,0; 15,0)	13,0 (11,0; 16,0)	13,0 (9,0; 16,0)	14,0 (13,0; 18,0)	11,0 (11,0; 15,5)
	Показатель динамики	6,5 (2,0; 8,5)	8,0 (2,0; 14,0)	5,5 (4,0; 6,0)	7,0 (4,0; 12,0)	6,0 (5,5; 6,5)
Пожилой возраст (60–74 года)	Поступление	19,0 (13,0; 21,0)	25,0 (19,0; 28,0)	21,0 (18,0; 30,0)	24,0 (16,75; 26,0)	24,5 (21,75; 25,0)
	Выписка	14,5 (10,25; 14,75)	13,0 (12,25; 17,75)	16,0 (11,5; 18,5)	15,0 (14,0; 16,75)	21,5 (20,25; 23,5)
	Показатель динамики	4,0 (0; 6,25)*	11,5 (7,0; 12,5)*	5,0 (3,0; 8,0)	5,0 (4,0; 11,75)	1,5 (1,25; 3,5)*
Старческий возраст (75–90 лет)	Поступление	24	24	–	30	–
	Выписка	23	13	–	26	–
	Показатель динамики	1	11	–	4	–

Примечание: * — достоверность статистических различий, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика когнитивных нарушений у пациентов, поступивших в разные сроки после хирургического лечения, после курса когнитивной реабилитации (тест Рошиной)

Давность хирургического лечения	Сроки	Группа нейропсихологической коррекции, баллы	Группа медикаментозной поддержки, баллы	Группа фотохромотерапии, баллы	Группа ТЭС-ТМС, баллы	Группа компьютерной поддержки, баллы
<6 месяцев	Поступление	18,0 (12,5; 25,5)	24,0 (18,5; 27,75)	20,0 (10,0; 23,0)	24,5 (20,5; 30,25)	22,5 (17,5; 25,0)
	Выписка	11,0 (10,0; 15,0)	10,5 (8,25; 11,0)	8,0 (7,0; 11,0)*	9,5 (8,5; 14,25)	16,5 (12,75; 20,5)
	Показатель динамики	8,0 (2,0; 10,0)*	11,0 (7,5; 14,5)*	12,0 (11,0; 15,0)*	15,0 (13,75; 17,75)*	3,5 (2,75; 6,0)*
6–12 месяцев	Поступление	20,5 (18,75; 22,5)	19,0 (15,0; 27,0)	17,0 (11,5; 20,75)	19,5 (12,75; 28,5)	30
	Выписка	15,5 (13,25; 18,25)	13,0 (8,0; 16,0)	13,0 (9,5; 15,0)	14,5 (13,25; 18,0)	27
	Показатель динамики	5,5 (3,0; 7,25)*	7,0 (5,0; 9,0)*	4,0 (3,0; 5,75)	5,0 (0,5; 9,75)	3
>12 месяцев	Поступление	19,0 (17,0; 25,0)	19,0 (16,25; 21,75)	20,0 (17,5; 23,5)	23,5 (23,0; 24,0)	17,0 (16,5; 21,0)
	Выписка	15,0 (11,0; 19,0)*	12,0 (8,5; 14,0)*	16,0 (12,5; 20,5)	17,5 (17,0; 18,0)	11,0 (11,0; 13,0)
	Показатель динамики	4,0 (2,0; 7,0)*	6,5 (5,25; 7,75)*	4,0 (3,0; 5,5)	5,5 (1,25; 6,75)	6,0 (5,5; 8,0)*

Примечание: * — достоверность статистических различий, $p < 0,05$.

процессов очагового повреждения нервной ткани. Однако следует рассматривать темпы формирования и регресса когнитивных нарушений при каждом конкретном заболевании, оценивать протекание болезни у пациентов разного возраста, учитывать степень давности хирургического лечения.

В таблице 1 наглядно представлена динамика когнитивных нарушений при разных формах нейрохирургической патологии. При сопоставлении эффекта от применения вспомогательных процедур при разных формах нейрохирургической патологии было выявлено, что прием мемантина и цитиколина в наибольшей степени влиял на показатели динамики в наблюдениях с черепно-мозговой травмой (показатель динамики теста Рошиной был статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, $p < 0,01$). По данным исследований, посттравматическая нейрональная перестройка

часто сопровождается изменением чувствительности к глутамату NMDA-рецепторов; в этом случае применение мемантина обосновано патогенетически [4]. Фотохромотерапия улучшала результаты в наблюдениях со стенозирующими поражениями сосудов каротидной системы (показатель динамики теста Рошиной был статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, $p < 0,01$). Излучение применяемого диапазона нормализует реактивность церебральных сосудов как напрямую, так и рефлекторно посредством каротидного синуса [8]. Применение транскраниальной электромагнитной стимуляции достоверно повышало эффективность восстановления когнитивных функций в наблюдениях со стенозирующими и окклюзирующими поражениями сосудов каротидной системы ($p < 0,01$) и опухолями головного мозга ($p < 0,05$). Результаты реабилитации с применением програм-

мы Scientific brain training PRO и классических методов нейропсихологической коррекции были сопоставимы для всех форм нейрохирургической патологии ($p > 0,05$).

Таблица 2 отражает сравнительную эффективность применяемых методик у нейрохирургических больных разного возраста. При анализе результатов когнитивной реабилитации было выявлено, что у пожилых пациентов прием мемантина и цитиколина позволял статистически достоверно улучшить результаты ($p < 0,05$). Для физиотерапевтических методов достоверных различий в разных возрастных группах пациентов выявлено не было ($p > 0,05$). Для пациентов молодого возраста программа Scientific brain training PRO была достоверно эффективнее, чем классические методики психокоррекции (для показателей динамики Рощиной $U = 28,5$; $p < 0,05$); для больных пожилого возраста применение Scientific brain training PRO приводило к достоверно худшим результатам (для показателей динамики Рощиной $U = 30$; $p < 0,01$).

В таблице 3 представлены результаты когнитивной реабилитации нейрохирургических больных, поступивших в разные сроки после оперативного вмешательства. Как следует из таблицы 2, в первые 6 месяцев после хирургического вмешательства стандартная методика нейропсихологической коррекции была достоверно более эффективна, чем компьютерная программа (для показателей динамики теста Рощиной $U = 39,5$; $p < 0,05$). В период остаточных явлений, напротив, к лучшим результатам привело применение программы Scientific brain training PRO ($U = 33,5$; $p < 0,01$). Полученные результаты позволяют рекомендовать компьютерное сопровождение для продолжения когнитивной реабилитации на амбулаторном этапе. Кроме того, следует отметить, что значимость фотокриотерапии и транскраниальной электромагнитной стимуляции была подтверждена статистическими методами лишь в наблюдениях первых 6 месяцев после операции ($p < 0,01$). Это согласуется с результатами других исследователей, показавших, что одним из ключевых моментов транскраниального физиотерапевтического воздействия является повышение концентрации стресс-лимитирующих эндорфинов, особенно актуальных в ранний послеоперационный период [9].

Заключение

Таким образом, комплексный индивидуальный подход к когнитивной реабилитации нейрохирургических больных должен реализовываться с учетом формы патологии головного мозга, возраста пациентов и срока давности хирургического лече-

ния. Сочетанное применение нейропсихологических, медикаментозных и физиотерапевтических методик позволяет существенно улучшить результаты восстановительного лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kaysarov IG, Kalinina EY, Kayumova AA. Clinic and epidemiology of mild craniocerebral injury in children and the peculiarities of their expert evaluation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*=Modern problems of science and education. 2017; 3: 28. In Russian [Кайсаров И.Г., Калинина Е.Ю., Каюмова А.А. Эпидемиология и клиника легкой черепно-мозговой травмы у детей и особенности их экспертной оценки. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 3: 28].
2. Verbitskaya SV. Management of patients with post-stroke dementia. *Zhurnal nevrologii, nejrropsihiatrii, psihosomatiki*=Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013; 2: 46–49. In Russian [Вербицкая С.В. Ведение пациентов с постинсультной деменцией. *Журнал неврологии, нейропсихиатрии, психосоматики*. 2013; 2: 46–49].
3. Levin OS, Vasenina EE. Application Akatinol Memantine in clinical practice. *Sovremennaya terapiya v psihiatrii i nevrologii*=Modern therapy in psychiatry and neurology. 2015; 1: 24–33. In Russian [Левин О.С., Васенина Е.Е. Применение Акатинола Мемантина в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2015; 1:24–33].
4. Litvinenko IV, Emelin AIu, Vorob'ev SV, et al. Clinical features of the formation and possibilities of treatment of posttraumatic cognitive disturbances. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*=S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2010; 110(12): 60–66. In Russian [Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Воробьев С.В. и др. Клинические особенности формирования и возможности терапии посттравматических когнитивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110(12): 60–66].
5. Zharova EN. Influence of led radiation on visual disturbances in traumatic brain injury and its consequences. Dis. ... candidate of medical science: 14.00.13. Saint Petersburg, 2007. In Russian [Жарова Е.Н. Влияние светодиодного излучения на зрительные нарушения при черепно-мозговой травме и ее последствиях. Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.00.13. СПб., 2007].
6. Kispayeva TT. On the issue of cognitive rehabilitation of patients after acute cerebral stroke. *Lechashchiy vrach*=Attending doctor. 2010; 10: 70. In Russian [Киспаева Т.Т. К вопросу о когнитивной реабилитации пациентов, перенесших острый церебральный инсульт. *Лечащий врач*. 2010; 10: 70].
7. Kuznetsova SM, Skachkova NA. Hemispheric features of the effect of transcranial magnetic stimulation on the bioelectrical activity of the brain in stroke patients. *Vestnik KazNMU*=Bulletin of KazNMU. 2015; 2: 406–411. In Russian [Кузнецова С.М., Скачкова Н.А. Полушарные

особенности влияния транскраниальной магнитной стимуляции на биоэлектрическую активность головного мозга пациентов, перенесших инсульт. Вестник КазНМУ. 2015; 2: 406–411].

8. Mashkovskaja YN, Udler US, Novoseltsev SV, et al. The photochromotherapy influence on vascular endothelium function when hypertension. Tradicionnaya medicina=Traditional medicine. 2013; 1 (32): 22–25. In Russian [Машковская Я.Н., Удлер Ю.С., Новосельцев С.В. и др. Влияние фотохромотерапии на функцию эндотелия сосудов у больных с артериальной гипертензией. Традиционная медицина. 2013; 1(32): 22–25].

9. Cukurova LA. The use of transcranial electrical stimulation in the early recovery period of ischemic stroke. Author. dis. ... candidate of medical science: 14.00.13. Saratov, 2008. In Russian [Цукурова Л.А. Применение транскраниальной электростимуляции в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.00.13. Саратов, 2008].

Информация об авторах:

Иванова Наталия Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимова Мария Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии и психиатрии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии и психиатрии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лепёхина Анна Станиславовна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ivanova Natalia E., Dr. Sci., Professor, Head of the Scientific Department Polenov Neurosurgical Institute;

Efimova Maria Yu., PhD, Assistant of the Department of Neurology and Psychiatry, Polenov Neurosurgical Institute;

Alekseeva Tatyana M., Dr. Sci., Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Polenov Neurosurgical Institute;

Pospelova Maria L., Dr. Sci., Leading Researcher of Neurology and Neurorehabilitation Scientific Research Department, Polenov Neurosurgical Institute;

Lepekhina Anna S., Resident of the Department of Radiology and Medical Imaging, Polenov Neurosurgical Institute.

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: СВЯЗЬ С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ И ТИПОМ КЛАССИФИКАЦИИ TOAST

Кравченко М. В., Коростовцева Л. С.,
Головкова-Кучерявая М. С., Бочкарёв М. В., Свириев Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кравченко Мария Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: hillis1@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 17.04.2020
и принята к печати 04.06.2020.*

Резюме

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и инвалидизации во всем мире, несмотря на успешные стратегии борьбы с основными факторами риска возникновения ишемического инсульта, артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом и другими. Среди малоизученных, но потенциально значимых и модифицируемых факторов риска обращают на себя внимание нарушения дыхания во сне. Мы провели обзор литературы и проанализировали такие аспекты, как взаимосвязь различных вариантов нарушения дыхания во сне с локализацией поражения головного мозга и типом острого нарушения мозгового кровообращения на основе патофизиологических признаков по критериям TOAST. В ходе проведенного анализа было показано, что в раннем периоде после нарушения мозгового кровообращения частота и выраженность нарушения дыхания во сне были выше в основном за счет наличия центрального апноэ, развивающегося при вовлечении зоны кровоснабжения вертебробазилярного бассейна. Однако нарушение мозгового кровообращения супратенториальной локализации также может быть фактором, способствующим появлению или усугублению нарушений дыхания во сне. Что касается связи нарушений дыхания во сне с типом нарушения мозгового кровообращения по классификации TOAST, можно говорить о вероятной связи синдрома обструктивного апноэ во сне с нарушением мозгового кровообращения кардиоэмболического и атеротромботического генеза.

Ключевые слова: ишемический инсульт, классификация TOAST, нарушения дыхания во сне, факторы риска.

Для цитирования: Кравченко М.В., Коростовцева Л.С., Головкова-Кучерявая М.С. и др. Нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте: связь с локализацией и типом классификации TOAST. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 14-20. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-14-20.

SLEEP BREATHING DISORDERS IN ISCHEMIC STROKE: RELATIONSHIP WITH THE LOCALIZATION AND TOAST CLASSIFICATION SUBTYPES

Kravchenko M. V., Korostovtseva L. S.,
Golovkova-Kucheriavaia M. S., Bochkarev M. V., Sviryaev Y. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kravchenko Maria V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: hillis1@mail.ru

Received 17 April 2020; accepted 04 June
2020.

Abstract

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide, despite successful strategies to manage the main risk factors for ischemic stroke (hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus and others). Sleep-disordered breathing (SDB) is poorly studied, but potentially significant and modifiable risk factor for stroke, so it draws attention of investigators. In this review we have focused on some aspects and analyzed the relationship of different variants of SDB with the lesions localization and the type of acute ischemic stroke according to TOAST criteria. During the analysis, it was shown that in the early period after cerebrovascular accident, the frequency and severity of respiratory disturbances in sleep were higher, mainly due to the presence of central apnea, which develops when the vertebro-basilar pool is involved in the blood supply zone. However, impaired cerebral circulation of supratentorial localization can also be a factor contributing to the appearance or exacerbation of respiratory failure in a dream. With regard to the relationship of respiratory disorders in a dream with a type of cerebrovascular accident according to the TOAST classification, we can talk about the likely relationship of obstructive sleep apnea with a cerebrovascular accident of cardioembolic and atherothrombotic origin.

Key words: ischemic stroke, risk factors, sleep-disordered breathing, stroke localization, stroke subtypes, TOAST classification.

For citation: Kravchenko MV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheriavaia MS, et al. Sleep breathing disorders in ischemic stroke: relationship with the localization and TOAST classification subtypes. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(3): 14-20. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-14-20.

Список сокращений: ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, НДС — нарушение дыхания во сне, ОА — обструктивное апноэ, ОАС — обструктивное апноэ во сне, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПСГ — полисомнография, РМ — респираторное мониторирование, СОАС — синдромом обструктивного апноэ во сне, ЦА — центральное апноэ.

Введение

Инсульт — одна из ведущих причин смерти и инвалидизации во всем мире. В Российской Федерации ежегодно умирают 17,5 млн человек от сосудистых заболеваний сердца и головного мозга.

Частота инсульта колеблется от 460 до 560 случаев на 100 000 населения [1]. В экономически развитых странах цереброваскулярная болезнь — вторая по частоте причина смертности населения.

Основными факторами риска возникновения ишемического инсульта являются: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, повышенный уровень холестерина, следование вредным привычкам (курение, злоупотребление алкоголем). Среди других, менее изученных факторов риска острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), все большее внимание исследователей привлекают нарушения дыхания во сне (НДС). Не менее важно и то, что инсульт сам

по себе может быть причиной НДС либо способствовать увеличению частоты или тяжести НДС. Несмотря на то, что взаимосвязь НДС и инсульта уже не вызывает сомнений, ряд аспектов (связь с локализацией поражения, типом, тяжестью инсульта) остается предметом дискуссий [2–6].

Появление все большего количества исследований по данной проблеме, неоднозначность, а зачастую и противоречивость результатов обуславливают актуальность анализа имеющихся данных. В данном обзоре мы рассмотрели такие аспекты, как взаимосвязь НДС с локализацией поражения и типом ОНМК.

Связь типа НДС, их тяжести и локализации ОНМК

По оценке взаимосвязи типа/тяжести НДС с локализацией ОНМК объем имеющихся данных ограничен, и даже в исследованиях, где применяли нейровизуализационные методы обследования (компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию), авторы не всегда анализируют зависимость нарушений дыхания во сне от зоны поражения головного мозга.

Больше всего обнаружено свидетельств в пользу связи нарушений дыханий во сне и поражения головного мозга в зоне вертебробазиллярного бассейна.

Например, Г. М. Лутохин и соавторы (2016) [7] на основании анализа обследования 54 пациентов с острым ишемическим инсультом отмечают, что при поражении ствола либо вовлечении моста и островка чаще регистрируется центральное апноэ (ЦА) по сравнению с обструктивным апноэ (ОА). Также у пациентов с поражением в данных локализациях отмечался более высокий индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) в сравнении с супратенториальным поражением (ИАГ 38 в час при ЦА, 17 в час при ОА) ($p = 0,007$).

К похожим выводам пришел А. В. Фоныкин с соавторами (2018), проведя анализ 78 пациентов с острым ишемическим инсультом: ЦА выявлялось преимущественно при стволовом поражении [2].

В исследовании под руководством D. L. Brown, et al. (2014) регистрировались НДС и центрального, и обструктивного типов, но при поражении ствола головного мозга индекс центральных апноэ и гипопноэ был существенно выше, чем индекс обструктивных апноэ/гипопноэ [8]. При стволовом инсульте ИАГ в среднем составил 20 в час, что соответствует средней степени тяжести НДС, а нарушения дыхания во сне выявлены у 84 % пациентов, в то время как при других локализациях ишемического инсульта НДС выявлены у 59 % пациентов,

а средний ИАГ был 13 в час, что соответствует легкой степени тяжести ($p = 0,007$).

Большая частота и выраженность ЦА при локализации очага в зоне вертебробазиллярного бассейна объясняется целым рядом факторов. С одной стороны, это может быть обусловлено вовлечением дыхательного центра и нарушением взаимодействия корково-подкорковых структур, участвующих в регуляции дыхания. С другой стороны, поражение головного мозга может приводить к изменениям нервной регуляции тонуса мышц мягкого неба, глотки, сужения ретропалатинного пространства, что создает условия для возникновения обструкции и развития обструктивных нарушений дыхания во сне (D. L. Brown, et al., 2010) [9].

Напротив, S. M. Stahl, et al. (2015), обследовав 73 пациента с острым инсультом, не обнаружил связи между стволовой локализацией инсульта и НДС центрального генеза [10]. В данном исследовании не было выявлено ни одного ЦА, несмотря на то, что в группу были включены 5 человек со стволовым поражением. Необходимо отметить, что в этом исследовании ПСГ проводилась в среднем на 37-й день после начала ОНМК, по сравнению с другими исследованиями, когда полисомнография (ПСГ) выполнялась на 2–5-й [2, 7] или 13-й день [8]. Возможно, что различия в данных исследованиях связаны как раз с разными сроками проведения респираторного мониторинга (РМ) после ОНМК. Действительно, в проспективных исследованиях, в которых выполнялась повторная ПСГ, показана зависимость выраженности НДС от сроков обследования после ОНМК — в более отдаленном периоде после перенесенного инсульта регистрировались более низкие значения ИАГ. Так, по данным O. Parra, et al. (2000), РМ проводилось на 2–3 сутки после ОНМК и повторно через 3 месяца: отмечается снижение выраженности НДС (ИАГ 22,4 в час → 16,9 в час) и частоты выявления центрального апноэ (индекс ЦА 6,2 в час → 3,3 в час) в подостром периоде и в отдаленном периоде ОНМК по ишемическому типу [4]. При этом индексы ОА оказались сопоставимы (в среднем 4,7 в час в острой фазе и 4,6 в час через 3 месяца). К такому же выводу пришли J. Harbison, et al. (2002), проводя РМ через 2 недели после ОНМК и через 6–9 недель (ИАГ 31 в час → 26 в час через 6–9 недель), и С. Bassetti, et al. (2005) (ИАГ 32 в час → 16 в час через 6 месяцев) [3, 5]. В данных исследованиях не оценивалось соотношение ОА и ЦА, что не позволяет определить, за счет какого компонента происходило уменьшение выраженности НДС.

Таблица 1. Связь типа НДС, их тяжести и локализации ОНМК

№	Автор, год	Когорта (N, ОНМК/ТИА)	РМ/ПСГ сроки	Примечание
1	А. В. Фоякин и др., 2018 (Россия)	78 пациентов с ишемическим инсультом, 20 пациентов с хроническими формами ЦВБ	РМ в первые 2–5 суток	НДС выявлены у 88 %, ОА — у 77 % из них, ЦА у 12 %. ЦА выявлено только при остром инсульте, в основном при повреждении ствола либо при вовлечении моста и островка
2	Г. М. Лутохин и др., 2016 (Россия)	54 пациента с острым ишемическим инсультом	РМ в первые 2–5 суток	НДС выявлены у 92 %, ОА — у 88 %, ЦА у 12 %. ЦА чаще при вовлечении островка. ИАГ выше при выявлении ЦА
3	D. L. Brown et al., 2008 (США)	30 пациентов с острым инсультом	РМ в первые 7 дней	НДС выявлено у 73 %. У всех ОА. Большая часть сна на спине
4	C. Bassetti et al., 2005 (Швейцария)	152 пациента с острым инсультом не больше недели	РМ в первые 5 дней	НДС выявлены у 46 %. Значимое снижение ИАГ через 6 месяцев (32 в час → 16 в час)
5	A. Wierzbicka et al., 2006 (Польша)	37 пациентов с острым инсультом, 6 — с ТИА	РМ в первые 7 дней	НДС выявлены у 62,8 %, ОА — у 81,5 %, ЦА — у 11,1 %, смешанный тип — у 7,4%. ИАГ выше в положении на спине. Зависимости от локализации не выявлено
6	D. L. Brown et al., 2014 (США)	355 пациентов с ишемическим инсультом, 38 — со стволовым	РМ в первые 13 дней	НДС выявлено у 46 %. ЦА выявлено только при стволовом поражении. ИАГ выше при стволовом поражении
7	M. E. Dyken et al., 1996 (США)	24 пациента с инсультом	ПСГ через 2–5 недель	НДС выявлено у 70,8 %. ЦА не зарегистрировано
8	S.H. Ahn et al., 2011 (Корея)	293 пациента с острым инсультом	РМ через 7 дней	НДС выявлены у 63,1 %. Не выявлено значимых различий ИАГ при разных локализациях и объемах поражения головного мозга
9	O. Parra et al., 2000 (Испания)	161 пациент с острым инсультом	РМ в первые 3 дня	НДС выявлены у 100 %. Не было значимых различий в ИАГ при ОА и ЦА
10	S. M. Stahl et al., 2015 (США)	73 пациента с острым инсультом	ПСГ через 37 дней	НДС выявлено у 79 %. Обнаружены только ОА. ИАГ не менялся в зависимости от локализации инсульта
11	C. Bassetti et al., 1997 (Швейцария)	39 пациентов с острым инсультом	ПСГ через 10 дней	НДС выявлены у 67 %. ОА выявлено у 36 %, ЦА — у 10 %, смешанный тип — у 18 %. ИАГ не различался в зависимости от локализации и типа апноэ

Следует отметить, что уменьшение тяжести НДС в отдаленном периоде ОНМК может быть связано и с другими факторами. Одной из причин более высокой встречаемости НДС в острую фазу ОНМК может являться позиционная зависимость — при нахождении в стационаре в условиях палаты интенсивной терапии и реанимации пациенты малоподвижны и проводят большую часть времени на спине, что предрасполагает к возникновению апноэ [9, 11]. Кроме того, в условиях ста-

ционара, особенно в палате интенсивной терапии, пациенты, как правило, спят меньше, а качество их сна ниже (по данным D. L. Brown, et al. (2008), в среднем 4,4 часа) [12], что может привести к неадекватной оценке НДС.

Что касается ОНМК других локализаций, то имеющиеся данные ограничиваются отдельными описаниями без оценки взаимосвязи с НДС и клиническими случаями [4, 5, 7, 10, 13].

Зависимость типа ОНМК по TOAST и НДС

Однозначных данных, свидетельствующих о связи НДС с типом ишемического инсульта по классификации TOAST, нет. Во многих исследованиях не выявлено значимых различий между выраженностью НДС и разными типами ишемического инсульта [13–15].

С другой стороны, Г. М. Лутохин и соавторы (2016) отмечают, что ИАГ выше при кардиоэмболическом типе инсульта в сравнении с другими типами, и предполагают, что связь степени тяжести НДС с кардиоэмболическим типом инсульта обусловлена большей зоной поражения головного мозга, которая может вовлекать центры дыхательной регуляции (например, часто регистрировалось поражение зоны островка, что увеличивало частоту выявления ЦА и, соответственно, тяжести НДС) [7].

Другим фактором, связывающим НДС с инсультом кардиоэмболического типа, может быть наличие открытого овального окна. При обструктивном апноэ во время сна чаще регистрируются парадоксальные эмболии, которые могут стать причиной ишемического инсульта у пациентов с латентным открытым овальным окном и тяжелым синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). Так, M. Veelke, et al. (2002) в своем ис-

следовании выявил, что у 9 из 10 пациентов с открытым овальным окном и обструктивным апноэ во сне (ОАС) регистрируется право-левый сброс во время эпизода апноэ длительностью более 17 секунд [16]. Можно предположить, что открытое овальное окно является недиагностированной причиной в случаях криптогенного ИИ: до 40–60 % случаев по данным P. Lechat, et al. (1988) и D. M. Tullio, et al. (1992) [17, 18].

В исследовании O. Ozdemir, et al. (2007) описано 2 клинических случая пациентов с «wake-up» инсультом неясного генеза, у которых при обследовании выявлены ОАС и открытое овальное окно [19].

В то же время C. L. Bassetti, et al. (2005) показал, что выраженность ИАГ больше при атеротромботическом типе инсульта [3].

Необходимо отметить, что в этом исследовании пациенты с атеротромботическим типом инсульта характеризовались более выраженными кардиометаболическими нарушениями (чаще регистрировались артериальная гипертензия, сахарный диабет, была выше степень ожирения), которые ассоциированы с большей вероятностью возникновения обструктивного апноэ [3, 20]. Известно, что ОА может усугублять развитие атеросклероза [21] и, в частности, атеросклероза сонных артерий (за счет оксидативного стресса, повышения симпатической

Таблица 2. Зависимость типа ОНМК по TOAST и НДС

№	Автор, год	Когорта (N, ОНМК/ТИА)	Примечание
1	Г. М. Лутохин и др., 2016 (Россия)	54 пациента с острым ишемическим инсультом	При кардиоэмболическом типе ОНМК ИАГ выше, очаги поражения больше, дыхательные нарушения более выражены. При лакунарном типе чаще регистрировалось ЦА
2	C. L. Bassetti et al., 2005 (Швейцария)	152 пациента с острым ишемическим инсультом	Атеротромботический тип ОНМК чаще регистрировался при ИАГ > 30, кардиоэмболический тип — при ИАГ < 10
3	S. H. Ahn et al., 2013 (Корея)	293 пациента с острым инсультом	Связи с типом ОНМК по TOAST не выявлено
4	J. Harbison et al., 2002 (Великобритания)	68 пациентов с острым инсультом	ИАГ выше при лакунарном типе ОНМК
5	M. R. Camilo et al., 2016 (Бразилия)	69 пациентов с острым инсультом	Связи с типом ОНМК по TOAST не выявлено
6	S. Hsieh et al., 2011 (Тайвань)	71 пациент с острым инсультом	Связи с типом ОНМК по TOAST не выявлено
7	R. Dziewas et al., 2005 (Германия)	102 пациента с острым инсультом	При кардиоэмболическом типе ОНМК зарегистрирован более низкий ИАГ
8	R. Dziewas et al., 2007 (Германия)	214 пациентов с острым инсультом	Связи с типом ОНМК по TOAST не выявлено

активности, эндотелиальной дисфункции, системной воспалительной реакции). Дополнительную роль в поражении сонных артерий у лиц с СОАС может играть вибрационный фактор (вследствие храпа), оказывающий непосредственно повреждающее действие на стенку сонных артерий, что было продемонстрировано в экспериментальных работах на кроликах [22, 23], и о чем косвенно свидетельствуют клинические наблюдения о более выраженном поражении сонных артерий у храпящих [24, 25].

Заключение

Взаимосвязь НДС и ОНМК является актуальной и активно изучаемой проблемой, и каждое исследование вскрывает новые аспекты или же позволяет рассмотреть уже имеющуюся информацию с иного ракурса. Не менее важным является проведение анализа накопленных данных.

В данном обзоре мы акцентировали внимание на показателях, которые так или иначе затрагиваются в большинстве исследований.

Показано, что в раннем периоде после ОНМК частота и выраженность НДС выше в основном за счет наличия ЦА, которые чаще регистрируются при вовлечении зоны кровоснабжения вертебробазилярного бассейна. Однако ОНМК супратенториальной локализации также может быть фактором, способствующим появлению или усугублению НДС: в частности, показана связь между ЦА и поражением островковой доли. Что касается связи НДС с типом ОНМК по классификации TOAST, несмотря на малый объем данных, можно говорить о вероятной связи СОАС с ОНМК кардиоэмболического и атеротромботического генеза.

Сложность оценки взаимосвязи ОНМК и НДС обусловлена наличием целого ряда факторов, которые учитываются далеко не во всех исследованиях. К наиболее очевидным относятся: время проведения кардиореспираторного мониторинга (частота и выраженность НДС снижается в более отдаленные сроки после перенесенного ОНМК), влияние окружающей обстановки в больнице на качество сна, вынужденное положение на спине в палате интенсивной терапии, акценты в исследованиях на разные типы НДС и ОНМК, наличие или отсутствие сопутствующей патологии и другие.

В завершение стоит отметить актуальность дальнейшего изучения данного вопроса для оценки возможной профилактики ОНМК, уменьшения выраженности последствий, ассоциированных с апноэ во сне за счет проведения специфического лечения НДС в комплексной терапии пациентов, перенесших инсульт.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Muraveva VN, Karpova EN. Modern concepts of risk factors and prevention of stroke (literature review). *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimentalnogo obrazovanija=International journal of experimental education*. 2014; 3(2): 59–64. In Russian [Муравьева В.Н., Карпова Е.Н. Современные представления о факторах риска и профилактики ОНМК (обзор литературы). *Международный журнал экспериментального образования*. 2014; (3–2): 59–64].
2. Fonyakin AV, Geraskina LA, Maksimova MYu, et al. Prevalence and character of sleep-disordered breathing in ischemic stroke. *Cardiosomatics*. 2018; 9(2): 12–16. In Russian [Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю. и др. Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте. *CardioСоматика*. 2018; 9 (2): 12–16].
3. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006; 37(4): 967–972.
4. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 161(2 Pt 1): 375–380.
5. Harbison J, Ford GA, James OFW, et al. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJM*. 2002; 95(11): 741–747.
6. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353(19): 2034–2041.
7. Lutohin GM, Geraskina LA, Fonyakin AV. Sleep-disordered breathing syndrome in acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. С.С. Korsakova=S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2016; 12(2): 14–20. In Russian [Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Синдром нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 12(2): 14–20].
8. Brown DL, McDermott M, Mowla A, et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC Sleep Apnea Study. *Sleep Med*. 2014; 15(8): 887–891.
9. Brown DL, Bapuraj JR, Mukherji SK, et al. MRI of the pharynx in ischemic stroke patients with and without obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2010; 11(6): 540–544.
10. Stahl SM, Yaggi HK, Taylor S, et al. Infarct location and sleep apnea: evaluating the potential association in acute ischemic stroke. *Sleep Med*. 2015; 16(10): 1198–1203.
11. Wierzbicka A, Rola R, Wichniak A, et al. The incidence of sleep apnea in patients with stroke or transient ischemic attack. *J. Physiol. Pharmacol*. 2006; 57(Suppl 4): 385–390.
12. Brown DL, Lisabeth LD, Zupancic MJ, et al. High prevalence of supine sleep in ischemic stroke patients. *Stroke*. 2008; 39(9): 2511–2514.
13. Hsieh S-W, Lai C-L, Liu C-K, et al. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes. *J. Neurol*. 2012; 259(7): 1433–1439.

14. Camilo MR, Schnitman SV, Sander HH, et al. Sleep-disordered breathing among acute ischemic stroke patients in Brazil. *Sleep Med.* 2016; 19: 8–12.

15. Dziejwas R, Ritter M, Usta N, et al. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2007; 24(1): 122–126.

16. Beelke M, Angeli S, del Sette M, et al. Obstructive sleep apnea can be provocative for right-to-left shunting through a patent foramen ovale. *Sleep.* 2002; 25(8): 859–862.

17. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318(18): 1148–1152.

18. Tullio DM, Sacco RL, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117(6): 461–465.

19. Ozdemir O, Beletsky V, Hachinski V, et al. Cerebrovascular events on awakening, patent foramen ovale and obstructive sleep apnea syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2008; 268 (1–2): 193–194.

20. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep.* 1999; 22(2): 217–223.

21. Nachtmann A, Stang A, Wang Y-M, et al. Association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis.* 2003; 169(2): 301–307.

22. Narayan J, Amatoury J, Cho J-G, et al. Snoring effects on the baroreflex: an animal model. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; 180(2–3): 342–351.

23. Cho J-G, Witting PK, Verma M, et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep.* 2011; 34(6): 751–757.

24. Lee Y-H, Kweon S-S, Choi BY, et al. Self-reported snoring and carotid atherosclerosis in middle-aged and older adults: the Korean multi-rural communities cohort study. *J. Epidemiol.* 2014; 24(4): 281–286.

25. Li Y, Liu J, Wang W, et al. Association of self-reported snoring with carotid artery intima-media thickness and plaque. *J. Sleep Res.* 2012; 21(1): 87–93.

Информация об авторах:

Кравченко Мария Владимировна, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Коростовцева Людмила Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Головкова-Кучерявая Мария Сергеевна, научный сотрудник НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бочкарёв Михаил Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Свириев Юрий Владимирович, д.м.н., руководитель рабочей группы по сомнологии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Kravchenko Maria V., MD, Postgraduate Student, Almazov National Medical Research Centre;

Korostovtseva Lyudmila S., MD, PhD, Senior Researcher of the Somnology Group, Almazov National Medical Research Centre;

Golovkova-Kucheriavaia Maria S., MD, Researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Bochkarev Mikhail V., MD, PhD, Senior Researcher of the Somnology Group, Almazov National Medical Research Centre;

Sviryaev Yury V., MD, PhD, Dr. Sci., Head of the Somnology Group, Almazov National Medical Research Centre.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Терновых И. К., Топузова М. П., Чайковская А. Д.,
Исабекова П. Ш., Алексеева Т. М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Терновых Иван Константинович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ternovykh_ik@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 26.06.2020
и принята к печати 02.07.2020.

Резюме

Становится очевидным, что неврологические осложнения COVID-19 значительно распространены, однако в некоторых случаях установление причинно-следственной связи затруднительно. Например, инсульт может происходить по причинам, не связанным с коронавирусной инфекцией, в то время как синдром Гийена–Барре и менингоэнцефалит, вероятно, представляют собой параинфекционное явление. Прояснить некоторые из этих вопросов смогут только долгосрочные эпидемиологические исследования на больших группах пациентов. Это поможет лучше понять механизмы развития осложнений и разработать схемы их лечения и последующей реабилитации. В статье представлены механизмы проникновения коронавируса в нервную систему и систематизированы неврологические проявления и осложнения COVID-19, которые были описаны за первые 3 месяца пандемии. Особое внимание уделено рассмотрению осложнений COVID-19 со стороны центральной и периферической нервной системы, приведены наиболее интересные клинические примеры. Подводя итог анализа литературы, можно сказать, что клиническая картина неврологических заболеваний и синдромов, вызванных коронавирусной инфекцией, соответствует привычным представлениям. Также рассмотрено предположение о том, что SARS-CoV-2 может длительное время сохраняться в центральной нервной системе в виде неактивных фрагментов, а значит, сможет рецидивировать у предрасположенных лиц при возникновении подходящих условий. Это предположение вызывает тревогу относительно отдаленных неврологических осложнений у инфицированных и вылеченных пациентов.

Ключевые слова: инсульт, неврологические осложнения COVID-19, острый миелит, синдром Гийена–Барре, энцефалит, COVID-19.

Для цитирования: Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 21-29. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29.

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19

Ternovykh I. K., Topuzova M. P., Chaykovskaya A. D.,
Isabekova P. Sh., Alekseeva T. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ternovykh Ivan K.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ternovykh_ik@almazovcentre.ru

Received 26 June 2020; accepted 02 July
2020.

Abstract

It becomes apparent that the neurological complications of COVID-19 are significantly common, but in some cases, establishing a causal relationship is difficult. For example, a stroke can occur for reasons unrelated to coronavirus infection, while Guillain–Barré syndrome and meningoencephalitis are likely to be a parainfection. Only long-term epidemiological studies in large groups of patients can clarify some of these issues. This will help to better understand the mechanisms of development of complications and develop schemes for their treatment and subsequent rehabilitation. The article presents the mechanisms of penetration of the coronavirus into the nervous system and systematizes the neurological manifestations and complications of COVID-19, which were described in the first 3 months of the pandemic. Particular attention is paid to the consideration of the complications of COVID-19 from the central and peripheral nervous system, the most interesting clinical examples are considered. Summing up the analysis of the literature, we can say that the clinical picture of neurological diseases and syndromes caused by coronavirus infection corresponds to the usual notions. Also considered is the assumption that SARS-CoV-2 can persist for a long time in the central nervous system in the form of inactive fragments, which means that it can recur in predisposed individuals when appropriate conditions arise. This suggestion is alarming regarding distant neurological complications in infected and cured patients.

Key words: acute myelitis, COVID-19, encephalitis, Guillain–Barré syndrome, stroke, neurological complications of COVID-19.

For citation: Ternovykh IK, Topuzova MP, Chaykovskaya AD, et al. Neurological manifestations and complications in patients with COVID-19. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(3): 21-29. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29.

Список сокращений: ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГМ — головной мозг, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОГК — органы грудной клетки, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СГБ — синдром Гийена–Барре, ЦНС — центральная нервная система, ЭНМГ — электронейромиография.

Введение

В конце 2019 года в городе Ухань (Китайская Народная Республика) произошла вспышка новой

коронавирусной инфекции. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил возбудителю инфекции официальное название — SARS-CoV-2 [1]. В настоящее время, несмотря на количество зараженных и успешно пролеченных пациентов по всему миру, имеется очень мало сведений об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания. На сегодняшний день созданы Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, версия 7 (03.06.2020) Министерства здравоохранения Российской Федерации, которые базируются на данных, опубликованных специалистами ВОЗ,

китайского, американского и европейского центров по контролю за заболеваемостью в материалах по лечению и профилактике этой инфекции [1].

Коронавирусы (Coronaviridae) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и животных. Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы (ЦНС). Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным (ведущий путь передачи), воздушно-пылевым и контактными путями. Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 суток. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном (от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток) периоде заболевания [1]. Диагноз устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинического обследования и результатов лабораторных исследований. К специфической лабораторной диагностике относится выявление РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1]. К клиническим вариантам и проявлениям COVID-19 относятся острая респираторная вирусная инфекция, пневмония без дыхательной недостаточности, пневмония с острой дыхательной недостаточностью, сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок. Возможные осложнения: острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, септический шок, геморрагический синдром на фоне снижения тромбоцитов крови, полиорганная недостаточность (нарушение функций многих органов и систем) [1]. При этом описанные осложнения проявляются в ходе течения заболевания, а данные по отдаленным осложнениям отсутствуют.

Как SARS-CoV-2 попадает в ЦНС?

Последние данные по исследованию нейровирулентности SARS-Cov-2, представленные в статье пакистанских ученых, говорят о том, что вирус проникает только в клетки, на мембране которых есть рецепторы к ACE2 [2]. Для того чтобы определить экспрессию ACE2 в нервной ткани, был проведен поиск по базам данных белков человека [3]. Полученные данные побудили исследователей

начать изучение нейротропных эффектов SARS-CoV-2 и их вклада в смертность инфицированных пациентов.

Данные клинических исследований и исследований на животных показали, что коронавирус может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и проявлять нейроинвазивные свойства [4–5]. Точные механизмы проникновения в ЦНС еще не до конца поняты, однако сейчас предполагаются четыре пути передачи. Первый из них — обонятельные нервы. Интраназальная инокуляция мышей MERS-CoV вызывает поражение головного мозга (ГМ) с вовлечением таламуса и ствола мозга [6]. Кроме того, сообщалось, что уровень смертности мышей увеличивался при инфицировании SARS-CoV посредством интраназальной инокуляции, что может быть связано с гибелью нейронов ствола мозга [7]. Второй путь проникновения вируса в ЦНС — клеточная инвазия. В этом случае инфицированные коронавирусом моноциты и макрофаги проникают через ГЭБ и опосредуют нейроинвазию [8]. При этом исследования *in vitro* показали, что пораженные моноциты и макрофаги могут являться резервуаром для вируса и способствовать его распространению в другие ткани [9]. Эндотелиальные клетки ГЭБ являются третьим возможным путем нейроинвазии, они способны экспрессировать два типа рецепторов — ACE2 и CD209L [10], взаимодействуя с которыми SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС. Четвертым возможным путем проникновения вируса в нервную систему является трансинаптическая передача через периферические нервы [11].

Неврологические осложнения COVID-19

На сегодняшний день известно, что многие пациенты с неврологическими заболеваниями имеют повышенный риск заражения и тяжелого течения COVID-19. Так, по данным итальянских коллег, показатели внутрибольничной смертности у пациентов с неврологическими заболеваниями и с COVID-19 были значительно выше, чем у аналогичных пациентов без COVID-19 [12]. В то же время изначально неврологически здоровые пациенты, заболевшие коронавирусной инфекцией, могут демонстрировать в ходе болезни неврологическую симптоматику. Недавно опубликованное ретроспективное исследование из г. Ухань показало, что в выборке из 214 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 36 % имели неврологические проявления [13]. Все встречавшиеся в практике поражения нервной системы, вызванные COVID-19, можно разделить на 3 группы: 1) проявления со стороны ЦНС [головная боль и головокруже-

ние, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), энцефалопатия, энцефалит, острый миелинит]; 2) поражения периферической нервной системы [аносмия, синдром Гийена–Барре (СГБ)]; 3) поражение скелетных мышц.

Головная боль и головокружение

Головные боли и головокружение являются неспецифическими симптомами многих заболеваний. Они были зарегистрированы как сопутствующие симптомы, связанные с заболеванием COVID-19, во многих публикациях, при этом их встречаемость на фоне коронавирусной инфекции колеблется от 3 до 12,1 % [14–16]. Тем не менее точный механизм и патофизиология их возникновения не обсуждалась подробно ни в одной из представленных работ.

Острое нарушение мозгового кровообращения

К настоящему времени опубликовано несколько работ, описывающих развитие ОНМК у пациентов с COVID-19: 9 описаний клинических наблюдений [5 единичных случаев, 4 публикации описывают серии случаев (от 2 до 6)] [17–25] и 2 обсервационных исследования, описывающих заболеваемость инсультом у SARS-CoV-2-положительных пациентов. В ретроспективном исследовании, проведенном коллегами из Китая, из 221 пациента у 11 (5 %) развился острый ишемический инсульт (ИИ), у 1 (0,5 %) — тромбоз венозного синуса головного мозга, и у 1 (0,5 %) — кровоизлияние в головной мозг [26]. В другом, проспективном исследовании из 288 пациентов у 9 (2,5 %) был диагностирован ИИ [27]. В 9 опубликованных клинических случаях суммарно описан 21 пациент, из них 16 мужчин и 5 женщин; средний возраст составил 59,8 лет (мужчины — 63,1; женщины — 49,8). Большинство инсультов (19) были ишемическими, хотя три пациента перенесли геморрагическую трансформацию ИИ, а 2 случая являлись геморрагическими инсультами. Из 19 пациентов с ИИ у 8 были диагностированы множественные инфаркты. У 13 пациентов с ИИ при визуализации был обнаружен тромб — у 6 в средней мозговой артерии, у 2 в задней мозговой артерии, у 3 в позвоночных артериях, у 1 во внутренней сонной артерии. Из оставшегося числа случаев 4 проявлялись окклюзией крупных сосудов, но наличие в них тромба не было подтверждено; остальные 2 были представлены лакунарными инфарктами. Из описанных 19 пациентов с ИИ 4 пациента умерли, 6 — продолжали лечение в блоке интенсивной терапии, 3 — были переведены в отделение реабилитации, 5 пациентов быстро восстановились; в одном случае судьба пациента неизвестна. Интересно, что в 14 случаях были за-

регистрированы значительно повышенные уровни D-димера (≥ 1000 мкг/л), из них 9 пациентов имели переменные результаты тестов на антикардиолипиновые антитела [18, 21, 25].

Коллеги из Ирана сообщили о случае внутричерепного кровотечения у 79-летнего мужчины с положительным тестом на COVID-19 [24]. Он поступил экстренно, в анамнезе — лихорадка и кашель, оценка по Шкале комы Глазго 7 баллов. Анализ секрета из носоглотки методом ПЦР был положительным на COVID-19, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) показала картину «матового стекла». КТ головного мозга выявила массивное кровотечение в правом полушарии с расширением внутрижелудочкового пространства. Описанный пациент не был гипертоником, антикоагулянтные препараты никогда не принимал, артериальное давление на момент поступления соответствовало норме для его возрастной группы. По мнению авторов, блок ACE2 рецепторов мог привести к нарушению работы симпатoadrenalовой системы и нарушению механизма ауторегуляции мозгового кровотока, что привело к кровотечению.

Французские исследователи описали три случая ИИ, обнаруженные при нейровизуализации, выполняемой по поводу энцефалопатии, при этом очаговой неврологической симптоматики ни у одного из пациентов не было [28]. Авторы предположили, что симптомы были замаскированы из-за наличия энцефалопатии, но это только подчеркивает важность нейровизуализации при оценке таких случаев.

Энцефалопатия

Сравнительно недавно коллеги из США описали клинический случай 74-летнего пациента с анамнезом фибрилляции предсердий, ИИ кардиоэмболического подтипа, болезни Паркинсона и хронической обструктивной болезни легких, доставленного в отделение неотложной помощи с лихорадкой и кашлем [29]. Первичная диагностика не выявила серьезных отклонений в его здоровье, и пациент был выписан домой. Спустя некоторое время он снова поступил в стационар с нарастающей симптоматикой, включая головную боль, изменение психического статуса, лихорадку и кашель. Диагностические тесты на COVID-19 дали положительные результаты. Результаты рентгенографии ОГК наводили на мысль о пневмонии, в то время как КТ ГМ была ничем не примечательна, за исключением признаков давнего ОНМК. Вскоре у пациента развились тяжелые нарушения дыхания, он был переведен в отделение интенсивной терапии

и интубирован. Состояние пациента при поступлении было трактовано авторами как проявление гипоксической энцефалопатии. Китайские коллеги в своем ретроспективном исследовании клинических характеристик 113 больных COVID-19 выявили гипоксическую энцефалопатию у 20 пациентов [30]. Мао и соавт. в своей статье сообщили о появлении головной боли и гипоксической энцефалопатии у 40 % пациентов в их исследовании, но детальные данные и используемые диагностические критерии не были описаны [13].

В конце марта 2020 года Rouiadji и соавт. сообщили о первом случае COVID-19-ассоциированной острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии (acute necrotizing encephalopathy — ANE) [31]. Пациентка среднего возраста поступила в стационар с трехдневным анамнезом кашля, лихорадки и изменения психического статуса. ПЦР на COVID-19 была положительной, безконтрастные КТ-сканы ГМ показали симметричное снижение интенсивности сигнала в медиальных участках таламусов, при этом КТ-ангиограмма и КТ-венограмма соответствовали норме. МРТ ГМ этой пациентки показала геморрагические очаги в медиальных участках таламусов, средних височных долях и субинсулярных областях. В качестве терапии пациентка получала внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), но итог лечения в публикации не был отражен. Известно, что острая некротизирующая энцефалопатия является редким осложнением вирусных инфекций, например гриппа. Механизм ее возникновения объясняется цитокиновым штормом, приводящим к нарушению целостности ГЭБ и повреждению паренхимы мозга.

Энцефалит и менингоэнцефалит

Мы проанализировали 8 публикаций, описывающих клинические случаи энцефалитов и менингоэнцефалитов у пациентов с COVID-19; 7 из них содержат описания единичных случаев [29, 31–36] и 1 статья приводит анализ парного случая [37]. Из 9 описанных пациентов было 5 женщин и 3 мужчин, один не указал пол; средний возраст составил 55,5 лет. Клинические проявления в основном ограничивались лихорадкой. В 3 случаях были отмечены менингеальные симптомы, в 4 — головная боль; еще 3 пациента имели эпизоды эпилептических приступов. В 7 случаях была выполнена ПЦР ликвора на SARS-CoV-2 — 2 результата оказались положительными [32, 35], 5 были отрицательными [29, 33–34, 37]; авторы 2 клинических описаний отметили, что выполнение анализа ликвора не было доступно в их учреждении [31, 31]. Большинство пациентов получали лечение антибиотиками ши-

рокого спектра и противовирусными препаратами, при этом пациенты из описанного парного случая выздоровели спонтанно в течение 4 дней [37].

Самым интересным клиническим примером из рассмотренных нам показался первый в Японии подтвержденный случай COVID-19-ассоциированного вирусного энцефалита [35]. 24-летний мужчина поступил в стационар с лихорадкой, последующим эпилептическим приступом и потерей сознания. В неврологическом статусе была выявлена ригидность затылочных мышц; пациенту выполнена КТ ГМ, которая не обнаружила патологии. КТ ОГК выявила пневмонию. ПЦР-анализ мазка из носоглотки был отрицательным, но результат ПЦР ликвора оказался положительным на COVID-19. Пациенту была выполнена МРТ ГМ — диффузно-взвешенные изображения (DWI) показали гиперинтенсивность сигнала вдоль стенки правого бокового желудочка; в режиме FLAIR выявлена гиперинтенсивность сигнала в правой средней височной доле и гиппокампе. Авторы пришли к выводу, что результаты визуализации свидетельствуют о правом боковом энцефалите и энцефалите, ассоциированных с COVID-19 [35].

Острый миелит

Kang Zhao и соавт. в своей публикации сообщили об остром миелите у 66-летнего мужчины из г. Ухань, у которого на момент поступления в стационар отмечались лихорадка и боли в теле [38], а также остро развился вялый нижний парапарез с нарушением чувствительности с уровня Th10 и недержанием кала и мочи. КТ ОГК подтвердила атипичную пневмонию, результат ПЦР секрета из носоглотки был положительным на COVID-19. Пациент получал эмпирическую терапию ВВИГ, глюкокортикостероидами и противовирусную терапию. На фоне лечения неврологическая симптоматика частично регрессировала, и пациент был направлен на дальнейшую реабилитацию. По мнению авторов, острый миелит был вызван цитокиновым штормом и гиперактивным воспалительным ответом, о чем свидетельствовали высокие уровни сывороточного ферритина, С-реактивного белка и интерлейкина-6. Недостатками диагностики в данном случае явились отсутствие возможности выполнить ПЦР ликвора на коронавирус и МРТ спинного мозга из-за эпидемии в г. Ухань.

Аносмия и хемосенсорная дисфункция

Ученые из США, используя методику интернет-исследования с помощью опросов, установили факт хемосенсорной дисфункции (нарушения обоняния) у 59 COVID-19-положительных и 203

COVID-19-отрицательных пациентов [39]. Они показали, что процент потери вкуса и обоняния был выше в группе COVID-19-положительных случаев по сравнению с отрицательной группой (аносмия/нарушение обоняния: 68 против 16 %, потеря вкуса: 71 против 17 %). При этом указано, что большинство пациентов в этом исследовании были амбулаторными и не нуждались в госпитализации. Авторы предположили, что, вероятно, у амбулаторных пациентов SARS-CoV-2 распространяется трансназально в отличие от тяжелобольных пациентов, у которых распространение вируса, наиболее вероятно, легочное [39].

Vagheri и соавт. (Иран) сообщили о результатах большого исследования, включавшего 10 069 пациентов, с использованием онлайн-анкетирования [40]. Все включенные в исследование имели жалобы на снижение обоняния в последнее время в течение последних 4 недель после начала вспышки COVID-19 в Иране. Об anosмии и гипосмии сообщили 48,23 % респондентов, а 83,38 % опрошенных также жаловались на снижение вкусовых ощущений. В 76,24 % случаев наступление anosмии и гипосмии было острым. Также опрошенными пациентами были названы другие клинические симптомы, предшествовавшие нарушению обоняния: симптомы простуды (75,5 %), головные боли (48,6 %), заложенность носа (43,7 %) и лихорадка (37,3 %).

Синдром Гийена–Барре

Нами было рассмотрено 8 клинических описаний СГБ, протекавших на фоне COVID-19 или после него [41–48]. В этих наблюдениях описаны 13 пациентов (10 мужчин, 3 женщины, средний возраст 58,9 лет), из них 11 были положительными на SARS-CoV-2 по результатам ПЦР секрета из носоглотки. В 11 случаях клиническая картина была представлена прогрессирующим вялым тетрапарезом, из них в 5 — развилась двусторонняя слабость мимических мышц, и 7 пациентам потребовалась интубация трахеи. Еще 2 случая были представлены классическим вариантом синдрома Миллера Фишера [48]. Люмбальная пункция была выполнена 11 пациентам; цитоз был в пределах нормы или слегка повышен (до 9 / мкл в 5 случаях), белок был в пределах нормы в 3 случаях и > 45 мг/дл в остальных 8 случаях (диапазон 48–193 мг/дл). Примечательно, что 8 пациентам была выполнена ПЦР ликвора на SARS-CoV-2, и результат оказался отрицательным. Электронейромиография (ЭНМГ) была выполнена 10 пациентам — в 6 случаях были выявлены демиелинизирующие изменения, а в 4 — аксональный вариант СГБ. Тестирование на анти-

ганглиозидные антитела было выполнено только в 4 случаях; три из них были отрицательными, в то время как пациент с синдромом Миллера Фишера имел положительный anti-GD1b, но отрицательный anti-GQ1b [48].

Для демонстрации клинической картины СГБ как осложнения COVID-19 приводим описание 2 клинических случаев из вышеуказанных. Иранские коллеги описывают 61-летнего мужчину с длительным анамнезом сахарного диабета II типа [45]. В анамнезе заболевания — кашель, лихорадка и эпизодическая одышка; через 2 недели после появления указанных жалоб у пациента остро развились тетрапарез и двусторонняя слабость мимических мышц. Пациенту была выполнена ЭНМГ, по результатам которой определена острая моторно-сенсорная аксональная невропатия. Было проведено лечение ВВИГ с последующим хорошим восстановлением. Авторы предложили считать СГБ неврологическим осложнением COVID-19, поскольку основной путь заражения коронавирусной инфекцией — воздушно-капельный, а большая часть пациентов с СГБ описывают респираторную инфекцию перед развитием заболевания. В качестве механизма развития этого осложнения была предложена индукция SARS-CoV-2 выработки антител к специфическим ганглиозидам. Второй пациент описан Virani и соавт. (США) [43] — мужчина 54 лет с анамнезом диареи, предшествовавшей острому приступу мышечной слабости. В клинической картине на момент поступления: быстро прогрессирующий восходящий паралич, приводящий к затруднению дыхания; арефлексия. Результат тестирования на COVID-19 был положительный. МРТ спинного мозга патологии не выявила. Было проведено лечение ВВИГ и антималярийными препаратами. Пациент хорошо отреагировал на лечение, и был выписан для прохождения лечения в реабилитационном центре.

Повреждение скелетных мышц

Мао и соавт. (Китай) в своей публикации сообщили о повреждении скелетных мышц у 23 пациентов, больных COVID-19 [13]. Диагноз выставлялся пациентам с миалгией и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке (> 200 ед/л). Авторы предположили, что возможным механизмом развития этого синдрома был опосредованный инфекцией иммунный ответ, вызвавший повышение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке, что повлекло за собой массивное повреждение скелетных мышц. Тем не менее не были выполнены специальные диагностические процедуры, например ЭНМГ или гистологическое опи-

сание мышечных биоптатов, поэтому невозможно сказать, была ли у этих пациентов миопатия или нейропатия критических состояний в дополнении к повреждению скелетных мышц.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день можно выделить три основные группы неврологических осложнений, ассоциированных с COVID-19 — симптомы со стороны центральной и периферической нервной системы и повреждение скелетных мышц. При этом достаточно сложно установить причинно-следственную связь между коронавирусной инфекцией и возникшим осложнением, однако в большинстве рассмотренных примеров можно говорить о том или ином осложнении как последствии COVID-19. Можно с уверенностью сказать, что клиническая картина неврологических заболеваний и синдромов, вызванных коронавирусной инфекцией, соответствует нашим привычным представлениям в отличие от результатов нейровизуализационных и лабораторных методов дообследования. Безусловно, необходимы дополнительные исследования на больших группах пациентов для окончательного понимания механизмов развития осложнений, степени их связи с COVID-19 и разработки схем их лечения и последующей реабилитации.

Имеются также данные о том, что РНК HCoV-OC43 (вид человеческих коронавирусов) обнаруживают в ЦНС инфицированных мышей, перенесших острый вирусный энцефалит, как минимум в течение года. Из этого можно сделать вывод, что после излечения COVID-19 в ГМ пациента могут сохраняться фрагменты вириона (аналогия с вирусом простого герпеса) [49]. И если SARS-CoV-2 действительно способен сохраняться в виде неактивных фрагментов в течение длительного времени, заболевание сможет рецидивировать у предрасположенных лиц при возникновении подходящих условий. Это предположение вызывает тревогу относительно отдаленных неврологических осложнений у инфицированных и вылеченных пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Москва, 2020. Версия 7 (03.06.2020)». Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.

[Temporary methodological recommendations of Ministry of health of Russia “Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Moscow, 2020. Version 7(03.06.2020)”. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. In Russian].

2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998.

3. Palasca O, Santos A, Stolte C, et al. TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression [published correction appears in *Database (Oxford)*. 2018 Jan 1;2018]. *Database (Oxford)*. 2018;2018: bay003.

4. Li Y, Li H, Fan R, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology.* 2016;59(3):163–169.

5. Niu J, Shen L, Huang B, et al. Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice. *Antiviral Res.* 2020;173:104646.

6. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213(5):712–722.

7. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82(15):7264–7275.

8. Chan JF, Chan KH, Choi GK, et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J Infect Dis.* 2013;207(11):1743–1752.

9. Desforges M, Miletti TC, Gagnon M, et al. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res.* 2007;130(1–2):228–240.

10. Li J, Gao J, Xu YP, et al. [Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptors, ACE2 and CD209L in different organ derived microvascular endothelial cells]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007;87(12):833–837.

11. Li YC, Bai WZ, Hirano N, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521(1):203–212.

12. Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Neurology.* 2020;10.1212/WNL.0000000000009848.

13. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9.

14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.

15. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261–1267.

16. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577–583.
17. González-Pinto T, Luna-Rodríguez A, Moreno-Estébanez A, et al. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14286.
18. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323586.
19. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323522.
20. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60.
21. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38.
22. Lushina N, Kuo JS, Shaikh HA. Pulmonary, Cerebral, and Renal Thromboembolic Disease Associated with COVID-19 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Radiology.* 2020;201623.
23. Zhai P, Ding Y, Li Y. The impact of COVID-19 on ischemic stroke: a case report. *Res Sq.* 2020.
24. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669.
25. Moshayedi P, Ryan TE, Mejia LLP, et al. Triage of acute ischemic stroke in confirmed COVID-19: large vessel occlusion associated with coronavirus infection. *Front Neurol.* 2020;11:353.
26. Li Y. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electron J.* 2020.
27. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14.
28. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270.
29. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):e7352.
30. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ.* 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ.* 2020;368:m1091.
31. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Radiology.* 2020;201187.
32. Zhou L, Zhang M, Wang J, et al. Sars-CoV-2: Underestimated damage to nervous system [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101642.
33. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Brain Behav Immun.* 2020;S0889-1591(20)30465-7.
34. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, et al. Steroid-responsive encephalitis in coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 17]. *Ann Neurol.* 2020;10.1002/ana.25783.
35. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–58.
36. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* 2020;87:33.
37. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, et al. Two patients with acute meningo-encephalitis concomitant to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020.
38. Zhao K, Huang J, Dai D, et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv* 2020.
39. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms [published online ahead of print, 2020 Apr 12]. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alr.22579.
40. Bagheri SH, Asghari AM, Farhadi M, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *medRxiv* 2020.
41. Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(4):e741.
42. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *J Neurol.* 2020;1–3.
43. Virani A, Rabold E, Hanson T, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *IDCases.* 2020;20:e00771.
44. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(6):516–518.
45. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci.* 2020;76:233–235.
46. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383–384.
47. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574–2576.
48. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Neurology.* 2020;10.1212/WNL.0000000000009619.
49. Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, et al. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology.* 2006;349(2):335–346.

Информация об авторах:

Терновых Иван Константинович, старший лаборант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Топузова Мария Петровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чайковская Александра Дмитриевна, клинический ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Исабекова Патимат Шамильевна, клинический ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ternovyyh Ivan K., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Topuzova Mariya P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Chaykovskaya Alexandra D., MD, Resident of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Isabekova Patimat Sh., MD, Resident of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Tat'yana M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С COVID-19: АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Старшинова А. А.¹, Кушнарера Е. А.¹, Кудлай Д. А.²,
Довгалюк И. Ф.³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурагова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 24.05.2020
и принята к печати 21.06.2020.*

Резюме

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции особую актуальность представляет получение сведений о клиническом течении, возможностях диагностики и особенно лечения больных с COVID-19. К маю 2020 года в мире вирусом SARS-CoV-2 было инфицировано более 4 млн человек, погибло более 300 000 пациентов. В этом обзоре представлены данные о клиническом течении, возможности диагностики и лечения больных с COVID-19.

Авторами был проведен анализ публикаций, представленных в отечественных и международных базах данных с декабря 2019 года по май 2020 года, посвященных новой коронавирусной инфекции. Согласно данным проведенного анализа, чаще всего у больных были описаны такие симптомы, как лихорадка, слабость, кашель, одышка, гастроэнтерологические проявления, снижение обоняния. Основными методами диагностики являются результаты клинического обследования, данные компьютерной томографии и молекулярно-генетических методов обследования. Лечение данной инфекции ограничено отсутствием этиологического лечения и необходимостью применения симптоматической терапии. Все представленные в исследованиях данные по лечению больных с COVID-19 обладают эффективностью, не превышающей 65 %, где лопинавир + ритонавир показали самые низкие показатели (20 %), а гидроксихлорин сульфат и тоцилизумаб — более высокие (45 и 65 % соответственно). Большая надежда возлагается на эффективность иммуносупрессивной терапии. При этом все методы лечения инфекции не снижают летальность, которая составляет 13–22 % независимо от применяемого лечения.

Ключевые слова: диагностика, клиническое течение, лечение, новая коронавирусная инфекция, противовирусная терапия, COVID-19, SARS-CoV-2.

Для цитирования: Старшинова А.А., Кушнарера Е.А., Кудлай Д.А. и др. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 30-37. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37

PROSPECTS FOR A COVID-19 TREATMENT: REVIEW

Starshinova A. A.¹, Kushnareva E. A.¹, Kudlay D. A.², Dovgalyuk I. F.³

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

³Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Corresponding author:

Starshinova Anna A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: starshinova_777@mail.ru

Received 24 May 2020; accepted 21 June 2020.

Abstract

In the context of the new coronavirus infection spreading it is particularly relevance to obtain information on the clinical course, diagnostic possibilities and features of the COVID-19 treatment. By May 2020 in the world more than 4 million people were infected by the SARS-CoV-2 virus and more than 300 thousand died. In this review data about the clinical course, diagnostic possibilities and treatment of patients with COVID-19 are present.

The authors analyzed publications presented in local and international databases from December 2019 to May 2020 on the new coronavirus infection. According to the analysis the most frequent symptoms described in literature were fever, weakness, cough, dyspnea, gastroenterological manifestation and smell dysfunction. The main methods of diagnostic are the results of clinical evaluation, computer tomography and molecular genetic methods of examination. The treatment of his infection is limited by the absence of etiological treatment and the need for symptomatic therapy. All data presented in COVID-19 treatment trials have efficacy not more than 65 %, among which lopinavir/ritonavir shows the lowest result (20 %), hydroxychloroquine and tocilizumab show better results (45 and 65 % respectively). Great hope rests on the effectiveness of immunosuppressive therapy. Moreover, all treating methods don't reduce mortality, which is 13–22 % regardless of the treatment type.

Key words: antiviral treatment, clinical course, COVID-19, diagnostic, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, treatment.

For citation: Starshinova AA, Kushnareva EA, Kudlay DA, et al. Prospects for a COVID-19 treatment: review. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(3): 30-37. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37

Введение

Первые случаи заболевания новой коронавирусной инфекцией официально были зафиксированы в городе Ухань провинции Хубэй (КНР) в конце декабря 2019 года [1–3]. Распространение инфекции по всему миру к маю 2020 года, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), привело к инфицированию вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) более 4 млн человек и к смерти более 300 000 пациентов (<https://who.sprinklr.com/>). Согласно данным литературы, коронавирус человека OC43-OC43 (HCoV-OC43) чаще всего вызывает респираторные заболевания как у взрослых, так и у детей [4, 5]. С 2002 года возникновение атипичной пневмонии

связно с появлением вируса SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) [6].

В 2012 году в мире появился новый коронавирус MERS (MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, более агрессивный по своим свойствам по сравнению с коронавирусом человека HCoV-OC43 [7, 8].

В конце 2019 года распространение новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, привело к смерти заболевших лиц в 4–22 % случаев [9–14], что связано с тяжелыми проявлениями заболевания чаще всего у взрослых, в том числе имеющих сопутствующие патологии [14–16].

В настоящее время нет четкого представления о клинических проявлениях новой коронавирусной инфекции, возможностях диагностики и лечения больных с COVID-19. Несмотря на быстрые темпы распространения и высокий процент летальности среди зараженных пациентов на отдельных территориях, на сегодняшний день нет противовирусных препаратов, доказавших свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях.

В настоящее время проводится активный поиск наиболее эффективных методов лечения больных с COVID-19. На портале ClinicalTrials.gov зарегистрировано более 800 клинических исследований, которые должны ответить на вопрос об эффективности и безопасности лечения новой коронавирусной инфекции.

Однако необходимость проведения терапии в условиях пандемии требует проведения анализа уже имеющихся в опубликованных исследованиях данных с целью назначения эффективного лечения. В настоящее время уже опубликованы результаты одноцентровых, ретроспективных и наблюдательных исследований, посвященных эффективности отдельных препаратов в лечении COVID-19.

Цель исследования: проведение анализа эффективности лечения больных COVID-19 по данным проведенных исследований.

Результаты анализа

Нами был проведен анализ данных, представленных в отечественных и международных базах данных и публикациях за период с декабря 2019 года по май 2020 года, с описанием результатов лечения больных с COVID-19 по данным научных нерандомизированных и рандомизированных исследований.

К наиболее изучаемым противовирусным препаратам сегодня относятся лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, ремдесивир и тоцилизумаб [17–19]. Исследования этих препаратов, завершённые и опубликованные к настоящему времени, представлены в таблице 1.

Также запущены клинические исследования, изучающие эффективность таких препаратов, как даунавивир, данопревир, бевацизумаб, руксолитиниб, и ряд других лекарственных средств [24, 26, 27].

В одном из первых исследований для лечения больных с COVID-19 применялся комбинированный противовирусный препарат лопинавир/ритонавир, который широко используется в лечении ВИЧ-инфекции. В 2003 году во время вспышки тяжелой острой респираторной вирусной инфекции *in vitro* была продемонстрирована ингибирующая активность лопинавира против возбудителя SARS-

CoV [28]. В 2004 году в клиническом исследовании, посвященном изучению применения лопинавира/ритонавира в комбинации с рибавирином, было описано снижение вирусной нагрузки и уменьшение неблагоприятных клинических исходов в сравнении с группой, получавшей только рибавирин [29].

В проведенном рандомизированном исследовании с изучением эффективности терапии с применением лопинавира/ритонавира у 99 пациентов с COVID-19, которые получали препараты в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, доказательств эффективности терапии с применением данных препаратов получены не были [9]. Однако было зафиксировано несколько меньшее количество летальных исходов в экспериментальной группе (19,2 против 25 %). Процент пациентов с выявляемой РНК SARS-CoV-2 был сопоставим в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения (28 дней). Однако другое исследование, где сравнивалась эффективность лопинавира/ритонавира в дозе 200/50 мг 2 раза в день и умифеновира гидрохлорида моногидрата в дозе 200 мг 3 раза в сутки, не показало высокой эффективности в лечении больных COVID-19 в группах сравнения, в том числе по сравнению с группой контроля (85,3 против 91,4 против 76,5 % соответственно) [34].

Gautret P, et al. на небольшой выборке пациентов сравнили эффективность терапии гидроксихлорохином сульфатом ($n = 20$) с контрольной группой ($n = 16$) [21]. Гидроксихлорохин широко применяется при лечении малярии и ряда ревматологических заболеваний. Основываясь на его противовоспалительных, иммуномодулирующих и противовирусных эффектах, данный препарат был предложен как возможный метод лечения COVID-19. На сегодняшний день гидроксихлорохин сульфат входит в отечественные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [30–32]. Среди пациентов, шестеро получали дополнительно азитромицин с целью предотвращения бактериальной суперинфекции. На 6 день после включения в исследование 70 % больных исследуемой группы были вирусологически негативны в сравнении с 12,5 % контрольной группы ($p = 0,001$). Также на 6-е сутки имелись различия между группами пациентов, получавших только гидроксихлорохин (57,1 %) и гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином (100 %) [21].

Позже та же группа ученых провела исследование 80 пациентов, получавших гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином [22]. На 8-е сутки у 93 % пациентов тест на вирусную нагрузку был отрицательным. Среди пациентов, выписанных за время проведения исследования ($n = 65$), среднее

Таблица 1. Результаты исследований с изучением эффективности препаратов для лечения COVID-19

№	ФИО автора и год публикации	Исследуемый препарат	Режим приема	Число пациентов/ группа контроля	Период наблюдения, дни (медиана)	Сравнение эффективности с группой контроля (%)
1	Cao B, et al., 2020 [9]	Лопинавир/ритонавир	400/100 мг 2 раза в сутки 14 дней	99 / контроль (n = 100)	28	19,2 против 25,0
2	Li Y, et al., 2020 [20]	Лопинавир/ритонавир против умифеновира гидрохлорида моногидрат	200/50 мг 2 раза в сутки 7–14 дней и 200 мг 3 раза в сутки 7–14 дней	34 против 35 и контроль (n = 17)	21	85,3 против 91,4 против 76,5
3	Gautret P, et al., 2020 [21]	Гидроксихлорохин сульфат	600 мг/сут 10 дней	20 / контроль (n = 16)	14	57,1 против 12,5
4	Gautret P, et al., 2020 [22]	Гидроксихлорохин сульфат + азитромицин	600 мг/сут 10 дней + 500 мг в 1-е сутки, далее по 250 мг 2–5-е сутки	80 / нет	≥ 6	93
5	Geleris J, et al., 2020 [23]	Гидроксихлорохин сульфат	600 мг в 1-е сутки, далее по 400 мг/сут	811 / контроль (n = 565)	22,5	45,8 (нет данных)
6	Grein J, et al., 2020 [11]	Ремдесивир	200 мг в 1-е сутки, далее по 100 мг 2–10-е сутки	53 / нет	19	47 (нет данных)
7	Wang Y, et al., 2020 [12]	Ремдесивир	200 мг в 1-е сутки, далее по 100 мг 2–10-е сутки	158 / плацебо контроль (n = 79)	28	65 против 58
8	Xu X, et al., 2020 [18]	Тоцилизумаб	4–8 мг/кг, рекомендованная доза 400–800 мг однократно	21 / нет	21	100 (нет данных)
9	Tarrytown NY, 2020 [24]	Сарилумаб	400 мг/сут	136(200мг) / 145(400мг) / плацебо(77)	–	51 против 59 против 41
10	Cavalli G, et al., 2020 [25]	Анакинра	5 мг/кг 2 раза в сутки	29 / контроль (n = 16)	21	90 против 56
11	Cantini F, et al., 2020 [26]	Барицитиниб	4 мг/сут	24 / контроль (n = 24)	14	58 против 8

время пребывания в стационаре составило 4,6 дня. Существенным недостатком данного исследования является отсутствие контрольной группы, что не позволяет судить об истинной эффективности данной схемы лечения.

В крупном исследовании, включавшем 1376 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, оценивалась эффективность терапии гидроксихло-

рохином в дозе 600 мг в первые сутки и 400 мг в течение в среднем 5 дней (811 пациентов) в сравнении со схемами терапии, не содержащими данный препарат (565 пациентов) [23]. В качестве первичной конечной точки рассматривалось время от начала исследования до интубации или смерти пациента. По результатам сравнения двух групп не было выявлено значимых различий.

В одном из клинических исследований было проведено изучение нового противовирусного препарата ремдесивира, являющегося пролекарством нуклеотидного аналога [11]. Изучение эффективности ремдесивира в отношении COVID-19 было проведено с участием 53 пациентов с подтвержденным вирусносительством SARS-CoV-2 по данным ПЦР, с сатурацией кислорода 94 % и менее при дыхании окружающим воздухом или с потребностью в кислородной поддержке. В 68 % случаев имело место улучшение класса кислородной поддержки, в том числе у 17 пациентов из 30, находившихся на искусственной вентиляции легких, которые в дальнейшем были экстубированы. Смертность в группе больных, получавших инвазивную вентиляцию, составила 18 % (6 из 34) и 5 % (1 из 19) среди тех, кто не нуждался в инвазивной вентиляции легких [11].

В конце апреля были опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования ремдесивира в дозе 200 мг в первые сутки и далее по 100 мг в сутки ежедневно со 2 по 10 день [12]. В данном исследовании 158 пациентов были рандомизированы в исследуемую группу и 79 пациентов — в группу контроля. По результатам исследования не было выявлено значимых различий во времени наступления клинического улучшения. 28-дневная смертность также значимо не различалась между группами и составила 14 % для группы ремдесивира и 13 % для контрольной группы. Снижение вирусной нагрузки на протяжении времени наблюдения было идентично в обеих группах больных. Вероятно, в дальнейшем в рамках исследований на большей выборке пациентов будут получены более убедительные данные в отношении применения ремдесивира при COVID-19. Далее уже на большем числе больных с COVID-19 в другом рандомизированном исследовании пролечено 538 больных и доказана эффективность препарата в течение 15 дней наблюдения по сравнению с группой контроля, которая получала плацебо ($n = 521$). Однако число смертельных исходов в группах значимо не различалось (7,1 против 11,9 %) [33].

В апреле 2020 года объявлено о начале клинических исследований нового японского препарата фавипиравира [34], который уже применялся в Китае для лечения больных и показал свою эффективность.

Согласно представленным в таблице 1 данным, очевидно, что эффективность применяемых сегодня препаратов и их комбинаций достаточно низкая. При этом во всех исследованиях летальность составляет 13–19 % [9, 12, 35].

Незначительное количество исследований, характеризующих возможный патогенез развития данной инфекции, связывают тяжелое течение заболевания с развитием системного воспаления, повышением уровня ИЛ6, ИЛ-1, ИЛ-12 и ИЛ-18 наряду с альфа-фактором некроза опухоли (TNF α) и другими медиаторами воспаления. Усиление легочной воспалительной реакции может привести к усилению альвеолярно-капиллярного газообмена, затрудняя у пациентов с тяжелыми заболеваниями и развитием «цитокинового шторма» оксигенацию [9, 36]. В связи с чем наиболее иммуносупрессивная терапия может быть наиболее перспективной для профилактики и лечения больных с COVID-19.

Препарат тоцилизумаб, являющийся рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ-6 и в настоящее время в большей степени применяющийся для Т-клеточной терапии при лечении больных ревматоидным артритом, показал свою эффективность в лечении 21 пациента в дозе 400 мг у больных с тяжелыми проявлениями COVID-19 и сопровождался улучшением функции дыхания, быстрой нормализацией температуры после получения одной дозы препарата [18]. В настоящее время уже заявлены клинические исследования эффективности тоцилизумаба [37, 38]. Тоцилизумаб будет вводиться в одной или двух дозах в зависимости от клинических проявлений заболевания с дальнейшим наблюдением за пациентами в течение 30 дней.

Еще один ингибитор ИЛ-6, сарилумаб, в настоящее время проходит клинические испытания. Во второй фазе исследования сарилумаба проводилось сравнение эффективности препарата в дозе 200 мг, 400 мг с плацебо в группах пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19 [24]. Исходно уровень ИЛ-6 был значимо выше в группе пациентов с критической формой заболевания. В группе пациентов с тяжелой формой COVID-19 не было выявлено значимых преимуществ в клинических исходах в сравнении с группой плацебо. В то же время применение сарилумаба в группе критических больных сопровождалось тенденцией к улучшению таких показателей, как смертность (27% в группе плацебо против 32% в группе сарилумаба 400 мг), клиническое улучшение (41 % в группе плацебо против 59 % в группе сарилумаба 400 мг), снятие с кислородной поддержки (41 % в группе плацебо против 58 % в группе сарилумаба 400 мг). Исходя из данных, полученных в ходе второй фазы исследования, в третью фазу будет проводиться набор пациентов с критической формой COVID-19.

Ингибитор ИЛ-1 анакина также является перспективным препаратом в лечении тяжелых форм

коронавирусной инфекции. Так, в ретроспективном исследовании было проведено сравнение эффективности стандартных подходов в лечении (гидрохлорин сульфат, лопинавир/ритонавир) и добавления к стандартной терапии ингибитора ИЛ-1 в дозе 5 мг/кг дважды в сутки или 100 мг дважды в сутки. Всего в исследование было включено 52 пациента: 16 пациентов в группе стандартной терапии, 7 пациентов на фоне терапии низкими дозами анакинры и 29 пациентов на фоне высоких доз ингибитора ИЛ-1. Все пациенты имели острый респираторный дистресс-синдром средней или тяжелой степени на фоне инфицирования SARS-CoV-2. По результатам исследования 21-дневная выживаемость была значимо выше в группе приема высоких доз анакинры в сравнении со стандартной терапевтической тактикой (90 против 56 % соответственно, $p = 0,009$) [25].

Отдельного внимания заслуживают и препараты из группы ингибиторов янус-киназы (JAK) и якинибы (Jakiniibs) [39]. Барicitиниб, являющийся ингибитором JAK1 и JAK2-киназ, был изучен в небольшом пилотном исследовании, включившем 24 пациента с подтвержденной коронавирусной инфекцией и пневмонией по данным рентгенологического исследования [26]. Барicitиниб в дозе 4 мг/сут назначался в дополнение к стандартной терапии лопинавиром/ритонавиром. Через 2 недели от начала терапии в исследуемой группе было выписано значимо больше больных в сравнении с контрольной группой (58 против 8 % соответственно, $p = 0,027$). Среди выписанных пациентов в группе барicitиниба у 57 % был отрицательный тест на вирусную нагрузку.

Руксолитиниб, препарат из группы ингибиторов JAK-киназ, в настоящее время также проходит клиническое испытание с оценкой эффективности и безопасности лечения COVID-19 в исследованиях третьей фазы многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования с включением пациентов старше 12 лет (RUXCOVID) [40].

В некоторых исследованиях представлены результаты лечения новой коронавирусной инфекции с применением переливания плазмы от доноров, переболевших COVID-19. На сегодняшний день мы не имеем убедительных данных, доказывающих эффективность данного метода. Опубликованы лишь серии клинических случаев, отражающих эффективность данного метода лечения [41]. Результаты применения донорской плазмы у 6 больных COVID-19 с прогрессирующей клиникой на фоне стандартной терапии показало, что у 5 пациентов из 6 отмечалось улучшение резуль-

татов лучевого комплекса обследования по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, а у 2 пациентов имело место значимое повышение титра анти-SARS-CoV-2 АТ. В мае 2020 года был опубликован систематический обзор, проанализировавший все опубликованные случаи переливания плазмы больным COVID-19. По результатам анализа выявлено, что у всех представленных пациентов наблюдалось снижение вирусной нагрузки, купирование лихорадки и других симптомов инфекции. Также среди представленных случаев не было зафиксировано летальных исходов. Однако значимых данных об эффективности методики не получено, и требуется дальнейшее изучение возможности ее применения в клинических исследованиях [42].

Заключение

Сегодня в мире нет способов адекватного лечения и профилактики COVID-19, мы можем только применять симптоматическую терапию, бороться с его тяжелыми проявлениями и предотвращать распространение новой коронавирусной инфекции путем соблюдения эпидемических мероприятий, которые уже показали свою эффективность. Отсутствие реальных мер по ведению и профилактике COVID-19 потенцирует научное сообщество начать разработку и внедрение новых тест-систем, противовирусных препаратов, вакцин, а также обратить внимание на уже имеющийся опыт борьбы с опасными инфекциями, с которыми мировое сообщество до настоящего времени не справилось.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727–733.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6): e20200702.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Geneva: WHO, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (17 May 2020).
4. Davis BM, Foxman B, Monto AS, et al. Human coronaviruses and other respiratory infections in young adults on a university campus: prevalence, symptoms, and shedding. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018; 12(5): 582–590.
5. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics.* 2007; 119(1): e70–e76.

6. Huang YI, Lau SKP, Woo PCY, et al. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic. Acids. Res.* 2008. 36: D504–D511.
7. Lau SKP, Lee P, Tsang AKL et al. Molecular epidemiology of human coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes over time and recent emergence of a novel genotype due to natural recombination. *J. Virol.* 2011; 85 (21): 11325–11337.
8. Menachery VD, Yount Jr BL, Debbink K, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* 2015; 21(12): 1508–1513.
9. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(19): 1787–1799.
10. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(19):1800–1810.
11. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(24): 2327–2336.
12. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020; 395(10236): 1569–1578.
13. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(25): 2411–2418.
14. Liu J, Liao X, Qian S, et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(6): 1320–1323.
15. Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? *Lancet.* 2020; 395(10222): 391–393.
16. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy and mortality in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(26): 2582.
17. Lupia T, Scabini S, Pinna MS, et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: a new challenge. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 21: 22–27.
18. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(20): 10970–10975.
19. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44: e40.
20. Li Y, Xie Z, Lin Wet al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med.* [published online ahead of print, 2020 May 19].
21. Gautret Ph, Lagier J-Ch, Parola Ph, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 105949.
22. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101663.
23. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(25): 2411–2418.
24. Tarrytown NY. Regeneron and Sanofi Provide update on U.S. Phase 2/3 adaptive-designed trial of Kevzara® (SARILUMAB) in hospitalized Covid-19 patients. Regeneron. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-update-us-phase-23-adaptive> (27 April 2020).
25. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(6): e325–e331.
26. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, et al. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact. *J. Infect.* 2020; S0163-4453(20): 30228–30230.
27. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. Geneva. 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-\(13-March-2020\)](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-(13-March-2020)).
28. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59(3): 252–256.
29. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Biol. Chem.* 2020; 295(15): 4773–4779.
30. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russ. J. Cardiol.* 2020; 25(3): 129–148. In Russian. [Шляхто Е.В., Конради А.О., Виллевалде С.В., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 129–148].
31. A collection of guidelines, algorithms for the actions of medical workers at various stages of care, checklists and standard documents developed for the period of presence and threat of further spread of a new coronavirus infection in St. Petersburg, version 1.0 dated 17.04.2020. SPb, 2020. 157 p. In Russian [Сборник методических рекомендаций, алгоритмов действий медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листов и типовых документов, разработанных на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге, версия 1,0 от 17.04.2020. СПб, 2020. 157 с.].
32. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)” (version 6, dated 04.24.2020), 142 p. In Russian. [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6 от 24.04.2020. 142 с.].
33. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — preliminary report. *N. Engl. J. Med.* [published online ahead of print, 2020 May 22].
34. Clinical study evaluating the efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment. https://www.clinicalkey.com#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04351295. (17 May 2020).
35. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J. Clin. Virol.* 2004; 31(1): 69–75.

36. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368(6490): 473–474.
37. Treatment of serious and critical patients with COVID-19 with tocilizumab. https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04363853. (17 May 2020).
38. Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia. https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04317092. (17 May 2020).
39. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017; 16(12): 843–862.
40. Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study to assess the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19 associated cytokine storm (RUXCOVID). https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04362137. (17 May 2020).
41. Ye M, Fu D, Ren Y, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* [published online ahead of print, 2020 Apr 15].
42. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J. Med. Virol.* [published online ahead of print, 2020 May 1].

Информация об авторах:

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н., начальник управления научными исследованиями ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кушнарева Екатерина Алексеевна, аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России;

Довгалик Ирина Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопедиатрия» ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Author information:

Starshinova Anna A., Dr. Sci, MD, Head of the Research Department, Almazov National Medical Research Centre;

Kushnareva Ekaterina A., PhD Student, Almazov National Medical Research Centre;

Kudlay Dmitry A., Dr. Sci., MD, Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia;

Dovgalyuk Irina F., Professor, Dr. Sci., Leading Researcher, Head of Phthisopediatrics Department, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

ОЗОНОТЕРАПИЯ — СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА НА ТКАНЕВОМ УРОВНЕ. ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И В СОЧЕТАНИИ С САНАТОРНО-КУРОРТНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ В КРЫМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Халилова А. С.-А., Иванов С. В.

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

Контактная информация:
Халилова Арзы Сеит-Аблаевна,
Медицинская академия имени
С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им.
В. И. Вернадского»,
Бульвар Ленина 5/7, Симферополь,
Республика Крым, Россия, 295006.
E-mail: arzy.khalilova.2000@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.04.2020
и принята к печати 04.06.2020.

Резюме

В медицине набирает популярность актуальный метод лечения различных патологий — озонотерапия. На основе современных литературных данных показано преимущество применения озонотерапии в комплексном лечении некоторых заболеваний, а также выделены основные противопоказания. Главная задача озонотерапии заключается в улучшении тканевого кровообращения, также она способствует лучшему снабжению клеток кислородом, что оказывает положительный эффект и ускоряет регенерацию тканей. Выяснено, что озонотерапия широко представлена более чем в десяти санаториях Республики Крым. Представлены данные о применении озонотерапии в некоторых санаториях Крыма, таких как «Санаторий Кирова», «Полтава Крым», «Таврия», Санаторий имени Н. И. Пирогова, «Славутич», «Мисхор», «Ай-Петри», и гостиничном комплексе «Ялта-Интурист». В обзоре описаны возможные способы озонотерапии, а также рассмотрены некоторые особенности применения озона в санаторно-курортном лечении.

Ключевые слова: аутогемотерапия, бальнеотерапия, Крым, лечение, микроциркуляция, озонотерапия, санаторий, физиотерапия.

Для цитирования: Халилова А.С.-А., Иванов С.В. Озонотерапия — способ улучшения состояния организма на тканевом уровне. Применение в медицине и в сочетании с санаторно-курортным лечением в Крыму (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 38-44. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-38-44.

OZONE THERAPY — METHOD OF IMPROVING BODY STATE AT TISSUE LEVEL. APPLICATION IN MEDICINE AND B COMBINATION WITH SANATORIUM TREATMENT IN CRIMEA (REVIEW)

Khalilova A. S.-A., Ivanov S. V.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Crimea

Corresponding author:

Khalilova Arzy S.-A.,
Medical Academy named after S. I.
Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol,
Crimea,
Lenina blv., 5/7, Simferopol, Crimea, 295006.
E-mail: arzy.khalilova.2000@mail.ru

Received 15 April 2020; accepted 04 June 2020.

Abstract

In medicine, the current method of treatment of various pathologies — ozone therapy is gaining popularity. On the basis of modern literary data, the advantage of the use of ozone therapy in the complex treatment of certain diseases has been shown, as well as the main contraindications have been identified. The main task of ozone therapy is to improve tissue circulation, as well as to promote better supply of oxygen to cells, which has a positive effect and accelerates tissue regeneration. It has been found that ozone therapy is widespread in more than ten sanatoriums of the Republic of Crimea. Data on the use of ozone therapy in some sanatoriums of Crimea, such as “Sanatorium Kirov”, “Poltava Crimea”, “Tavria”, in sanatorium named after N. I. Pyrogov, “Slavutich”, “Mishor”, “Ai-Petri” and hotel complex “Yalta-Inturist” are presented. The review describes possible methods of ozone therapy, as well as some peculiarities of ozone use in sanatorium treatment.

Key words: autogemotherapy, balneotherapy, Crimea, microcirculation, ozone therapy, physiotherapy, sanatorium, treatment.

For citation: Khalilova AS-A, Ivanov SV. Ozone therapy — method of improving body state at tissue level. Application in medicine and b combination with sanatorium treatment in Crimea (review). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(3): 38-44. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-38-44.

Список сокращений: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ХГ — хронический гингивит, ХГП — хронический генерализованный пародонтит, ХП — хронический простатит.

На сегодняшний день озонотерапия является развивающимся и довольно высоко эффективным методом лечения различных заболеваний. Особенности озонотерапии заключаются в хорошей переносимости, наличии минимальных побочных эффектов и простоте применения. Долгое время трудность введения озона в медицину была обусловлена распространенным мнением о токсичности данной формы кислорода. При этом следует учитывать, что концентрации озона, применяемые с лечебной целью, значительно ниже тех, которые

способны вызвать развитие реакций интоксикации. В таком случае озон, как фармакологический компонент, способен оказывать противовоспалительное, бактерицидное, противовирусное, антифунгальное, анальгетическое и другие эффекты. В настоящее время продолжается процесс официального утверждения озонотерапии как полноценной медицинской технологии в мировом здравоохранении [1].

Существует несколько способов применения озона. Так, с помощью внутривенной озонотерапии, большой и малой озоневой аутогемотерапии (производится забор венозной крови, ее озонирование и внутримышечное введение) активизируются в тканях обменные, дезинтоксикационные, иммуномодулирующие процессы и уничтожаются

патогенные микроорганизмы. Озонированная аутогемотрансфузия способствует улучшению реологических свойств крови, а также повышает доставку кислорода к тканям у больных, страдающих периферическим окклюзионным заболеванием артерий [2]. Подкожное введение озона обеспечивает местный обезболивающий, антибактериальный и противовоспалительный эффекты, улучшает локальное кровообращение. Местное использование озонированных масел оказывает ранозаживляющее свойство и применяется для лечения заболеваний в гинекологии и офтальмологии. Ректальная инфуляция используется при борьбе с болезнями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Проточная газация — метод наружного применения озона с помощью особой камеры — используется для заживления ожогов, при лечении заболеваний кожи и варикозного расширения вен. Также метод газации пазух озонотерапией распространен в риноотоларингологии и помогает при рините, гайморите и отите. Употребляют озонированную воду при лечении болезней пищеварительного тракта и многих стоматологических заболеваний [3, 4]. Доказана эффективность озонотерапии в лечении атеросклероза — 98 %, болезней пищеварительной системы — 95 %, нервной системы — 92 %, стенокардии — 91 %, сахарного диабета — 89 %, при невынашивании плода — 86 % и других патологиях [5].

Следует учесть, что имеются противопоказания к озонотерапии, среди которых можно выделить индивидуальную непереносимость запаха O_3 , эпилепсию, злокачественные новообразования, заболевания щитовидной железы, болезни крови, острый инфаркт миокарда, низкое артериальное давление [6].

В патогенезе большого количества заболеваний значительную или даже ведущую роль играют расстройства микроциркуляции. К таким патологиям относятся различные расстройства сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, а также заболевания органов дыхания, поражения кожи, нарушения эндокринной системы и другие. По результатам многих исследований было выяснено, что озонотерапия оказывает активное влияние на нарушения микроциркуляции, усиливая оксигенацию тканей органов и стимулируя процессы трофики, позволяет значительно повысить результативность лечебных и реабилитационных процедур [7, 8].

Лечебное применение озона основано главным образом на его сильном антигипоксическом действии, повышающем качество гемодинамики и микроциркуляции. Практическое использование различных методов озонотерапии способно суще-

ственным образом усиливать кислородтранспортную функцию крови, положительно изменять ее реологические свойства, активизировать метаболические процессы, оказывать противовоспалительное и трофическое действие. Одним из немаловажных биологических эффектов озона является способность реализовывать коррекцию наблюдающихся при многих патологиях нарушений соотношения выраженности процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы организма [9].

В настоящее время сердечно-сосудистая патология занимает прочное первое место в структуре заболеваемости и смертности населения в экономически развитых странах. Озонотерапия является современным немедикаментозным способом лечения гипертонической болезни, который приобретает все большее распространение в медицине [9, 10, 11]. Применение метода малообъемной озонотерапии в комплексном лечении артериальной гипертензии потенцирует эффект гипотензивных препаратов, понижает частоту возникновения поздних потенциалов желудочков, увеличивает вариабельность ритма сердца у больных гипертонической болезнью [12, 13].

Известно, что концентрация метаболитов оксида азота, которые могут приводить к повреждению эндотелия сосудов, после курса озонотерапии снижается приблизительно на 28 % [14]. Озон увеличивает способность эритроцитов переносить кислород, расщепляет холестерин, улучшает кровообращение, способствует укреплению стенок артерий и уменьшает головные боли, тошноту, диарею и усталость. Озоновая аутогемотерапия защищает кардиомиоциты у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, и полезна во время острой фазы инфарктов, а также для реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда со стентированием [15]. Применение озонородной смеси при лечении пациентов с гипертонией способствует нормализации липидного профиля, снижает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает антиоксидантную защиту, понижает уровень тревожности и улучшает качество жизни больных [16, 17].

Кроме того, существуют данные, позволяющие сделать вывод о том, что включение в комплекс йодобромных ванн озонотерапии повышает эффективность санаторно-курортной реабилитации больных с хронической ишемией головного мозга и снижает вероятность развития серьезных сосудистых осложнений, наиболее клинически и социально значимыми из которых являются мозговые инсульты и сосудистая деменция [18].

В последние годы в области борьбы с сахарным диабетом наметилась тенденция к комплексному использованию методов лечебной физкультуры, физиотерапевтического и бальнеотерапевтического лечения. Эффективность использования комплексного подхода к лечению больных сахарным диабетом с использованием наружной озонотерапии и планшетно-гидродинамической терапии составила 91,1 %. Наблюдалось улучшение состояния сосудов нижних конечностей с длительным сохранением эффекта [19, 20].

Также озонотерапия нашла широкое применение в области урологии. Доказано, что подключение в комплексное лечение бактериального хронического простатита (ХП) дополнительно к основной схеме магнито- и озонотерапии позволяет существенно повысить эффективность оздоровления таких пациентов. Высокая клиническая результативность, относительно низкая себестоимость, простота в использовании и минимальные побочные эффекты у этих двух методов лечения могут быть указаны в качестве аргументов для рассмотрения их в числе прочих перспективных направлений совершенствования результатов лечения пациентов с ХП [21].

Известно, что применение озонированных минеральных препаратов в сочетании с гидротерапией озонированной сакской минеральной водой оказывает местное лечебное действие на хронический гингивит (ХГ) и хронический генерализованный пародонтит (ХГП), способствует более быстрому восстановлению нормобиоза зубодесневой борозды, чем препараты без озона. На фоне курса комплексной бальнеогидротерапии исчезновение патогенных видов происходило в более короткие сроки (у пациентов с ХГ — на 3–5 сутки, с ХГП — на 7) по сравнению с контрольной группой (на 7 и 10 сутки соответственно) [22].

Озонотерапия нашла свое место и в дерматологии. Хронические болезни кожи по сей день остаются актуальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью и часто встречаемыми рецидивами. Известно, что озонотерапия в виде внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора наиболее эффективна при рецидивирующем герпесе, хронической пиодермии и многоформной экссудативной эритеме [23]. Введение озонотерапии в комплексное лечение больных с atopическим дерматитом приводит к активации toll-подобных рецепторов II и VI, нормализации антистафилолизина в сыворотке крови и показателей фагоцитоза, а также к существенному увеличению продолжительности клинической ремиссии [24]. Два курса озонотерапии с интервалом в три

месяца обеспечивают клиническую ремиссию, продолжительность которой в три раза превышает ремиссию после комплексного традиционного лечения [25]. Кроме того, обнаружено, что озонированные масла стимулируют миграцию здоровых фибробластов, способствуя заживлению ран и подавляя воспаление [26].

Чаще всего внутривенная озонотерапия представляет собой 6–8 сеансов, однако при острой необходимости возможно их увеличение до 10–12. Некоторые пациенты могут замечать улучшение и исчезновение симптомов заболеваний уже после третьей процедуры. Контрольные поддерживающие вливания назначают после основного курса не чаще одного раза в две недели.

Следует отметить, что Крым занимает одно из первых мест среди стран СНГ по богатству и разнообразию рекреационных ресурсов, среди которых существенная роль принадлежит минеральным водам, лечебным грязям и фитотерапии. В сочетании с санаторным лечением в Крыму целебные свойства озона достигают наилучшего оздоровительного эффекта [27].

В «Санатории Кирова» различные методы озонотерапии используются для лечения болезней кишечника, печени, сердечно-сосудистой системы, при заболеваниях кожных покровов, патологиях органов мочеполовой системы, при варикозном расширении вен, при наличии трофических язв, долго заживающих ран, поражений радиацией, грибковой и герпетической инфекцией, пролежней и гангрены. Также озон губительно действует на стрептококки и стафилококки при заболеваниях суставов и бронхолегочной системы. Использование озона при лечении ожогов основано на его стимулирующем воздействии на реэпителизацию вследствие вазодилатации, усиленной оксигенации, нормализации pH ткани, активации пролиферации фибробластов и кератиноцитов, стимуляции синтеза фибронектина, гиалуроновой кислоты и цитокинов [28].

В санатории «Полтава Крым» озонотерапия входит в лечебные программы более 10 лет, имеются собственные разработки в использовании метода в лечебных, косметологических и геронтологических целях. Процедуры озонотерапии здесь используются при заболеваниях ЖКТ, метаболическом синдроме, при бронхиальной астме и вирусных заболеваниях органов дыхания, при герпесе, акне, для питания кожи. Внутривенно процедура проводится для стимуляции выработки коллагена, в результате чего происходит подтяжка, устранение дряблости кожи и мимических морщин. Процедуры озонотерапии абсолютно безболезненны

и легко переносятся организмом, не вызывают приывкания [29].

В санатории «Таврия» озонотерапию применяют при лечении заболеваний сосудов (тромбофлебит, атеросклероз) для расширения сосудов, рассасывания тромбов [30]. При гепатите лечение озоном показано благодаря его способности уничтожать вирус гепатита, а также улучшать кровообращение в гепатоцитах, способствуя их восстановлению [31]. Также озонотерапию применяют при лечении инфекционных заболеваний кожи, угревой сыпи [30].

В санатории имени Н. И. Пирогова параллельно с традиционными методиками санаторно-курортного лечения озонотерапия используется при нарушениях артериального и венозного кровообращения, стенокардии, гипертонической болезни I–III степени; облитерирующем эндартериите; инфекционном эндо- и миокардите. Озон эффективен при урологических и гинекологических заболеваниях: острый и хронический пиелонефрит; почечная колика; острый и хронический цистит, уретрит, простатит, сальпингофорит, кольпит, вагинит, эрозии шейки матки [32].

Кроме того, озонотерапия как один из методов комплексного лечения при множестве заболеваний широко применяется в таких санаториях южного берега Крыма, как «Славутич», «Мисхор», «Ай-Петри», и гостиничном комплексе «Ялта-Интурист».

В заключение следует отметить, что озонотерапия является одним из видов лечения, который основан на использовании O_3 и его лечебном воздействии на организм человека. В сочетании с санаторно-курортным лечением или отдыхом озонотерапия приносит усиление лечебного эффекта при различных заболеваниях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Schwartz A, Sánchez GM. Ozone therapy and its scientific foundations. *Ozone Therapy Global Journal*. 2012; 2(1): 199–232.
2. Giunta R, Coppola A, Luongo C, et al. Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Ann Hematol*. 2001; 80(12): 745–748.
3. Cakir R. General aspects of ozone therapy. In: Atrosh F, ed. *Pharmacology and nutritional intervention in the treatment of disease*. Croatia: INTECH, 2014: 159.
4. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F. Madrid declaration on ozone therapy. Madrid. Vol. 50.

Madrid: ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy); 2015. Madrid Declaration on Ozone Therapy 2015–2020 Eng.

5. Vohidova NA, Sangulija SA, Ivanov SV. The use of ozone therapy in spa treatment in the Republic of Crimea. *Vestnik fizioterapii i kurortologii=Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2019; 25(1): 106. In Russian [Вохидова Н.А., Сангулия С.А., Иванов С.В. Применение озонотерапии при санаторно-курортном лечении в Республике Крым. Вестник физиотерапии и курортологии. 2019; 25(1): 106].
6. Bocci V. The potential toxicity of ozone: side effects and contraindications of ozone therapy. In: Bocci V. *Ozone. A new medical drug*. 2nd ed. Dordrecht: Springer, 2010: 75–84.
7. Zmyzgoj AV, Maksimova VA. Clinical aspects of ozone therapy. M.: NPC Ozonoterapii, 2003. 58 p. In Russian [Змызговая А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. М.: НПЦ Озонотерапии, 2003, 58 с.].
8. Maslennikov OV, Kontorshhikova KN. Ozone therapy: internal medicine. N. Novgorod: Vektor — TiS, 2003, 132 p. In Russian [Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Озонотерапия: внутренние болезни. Н. Новгород: Вектор — ТиС, 2003, 132 с.].
9. Kulikov AG. Ozonotherapy: microhemodynamical aspects. *Fizioterapija, bal'neologija i rehabilitacija=Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2012; 3: 3–8. In Russian [Куликов А.Г. Озонотерапия: микрогемодинамические аспекты. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2012; 3: 3–8].
10. Ezhova LV. Efficiency of training therapy for the patients with risk-factors of cardio-vascular diseases. *Vestnik fizioterapii i kurortologii=Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2013; 19(1): 14–16. In Russian [Ежова Л.В. Эффективность применения тренирующей терапии у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник физиотерапии и курортологии. 2013; 19(1): 14–16].
11. Kucherenko NV, Nevzorova VA, Nastradin OV, et al. The experience of ozone use in the treatment of hypertension on the base of sanatorium. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal=Pacific Medical Journal*. 2006; 2: 16–18. In Russian [Кучеренко Н.В., Невзорова В.А., Настрадаин О.В. и др. Опыт применения озонотерапии при лечении гипертонической болезни в условиях санатория-профилактория // Тихоокеанский медицинский журнал. 2006; 2: 16–18].
12. Babov KD, Zolotaryova TA, Starchevskaya TV. Grounds the usage of ozone baths for patients suffering from essential arterial hypertension on the complex sanatorial resort treatment. *Medicinskaja rehabilitacija, kurortologija, fizioterapija=Medical rehabilitation, balneology, physiotherapy*. 2013; 4(76): 3–6. In Russian [Бабов К.Д., Золотарева Т.А., Старчевская Т.В. Обоснование использования озонных ванн у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в комплексном санаторно-курортном лечении. Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. 2013; 4(76): 3–6].
13. Babov KD, Starchevskaya TV. Remote effects of ozone baths in patients with essential arterial hypertension with different degree of cardiovascular risk after complex sanatorial resort treatment. *Medicinskaja rehabilitacija, kurortologija, fizioterapija=Medical rehabilitation, balneology, physiotherapy*. 2014; 1: 3–7. In Russian [Бабов

- К.Д., Старчевская Т.В. Отдаленные эффекты озонных ванн у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией с разной степенью кардиоваскулярного риска после комплексного санаторно-курортного лечения. Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. 2014; 1: 3–7].
14. Okrut IE, Kontorshhikova KN, Dautova DA. The effect of ozone therapy on the concentration of nitric oxide in hypertension. *Bioradikaly i antioksidanty*=Bioradicals and Antioxidants. 2016; 3(3): 217–219. In Russian [Окрут И.Е., Конторщикова К.Н., Даутова Д.А. Влияние озонотерапии на концентрацию окиси азота при артериальной гипертензии. Биорадикалы и антиоксиданты. 2016; 3(3): 217–219].
15. Pandolfi S, Zammitti A, Franzini M, et al. Effects of oxygen ozone therapy on cardiac function in a patient with a prior myocardial infarction. *Ozone Therapy*. 2017; 2(1): 12–16.
16. Drapova D.P. Ozone therapy in the treatment of hypertensive patients. Author. diss. ... candidate of medical sciences: 14.00.05. Ul'janovsk, 2006. In Russian [Драпова Д.П. Озонотерапия в лечении больных гипертонической болезнью. Автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.05. Ульяновск, 2006].
17. Kaladze NN, Revenko NA, Kulik EI. Physical therapy of arterial hypertension in children. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*=Bulletin of physiotherapy and balneology. 2015; 23 (3): 74–82. In Russian [Каладзе Н.Н., Ревенко Н.А., Кулик Е.И. Физиотерапия артериальной гипертензии у детей. Вестник физиотерапии и курортологии. 2015; 23 (3): 74–82].
18. Cherevashhenko LA, Dadova LJ, Cherevashhenko IA, et al. Sanatorium-resort rehabilitation of patients with chronic cerebral ischemia. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*=Bulletin of physiotherapy and balneology. 2019; 25(1): 127–128. In Russian [Черевашенко Л.А., Дадова Л.Ю., Черевашенко И.А. и др. Санаторно-курортная реабилитация больных с хронической ишемией головного мозга. Вестник физиотерапии и курортологии. 2019; 25(1): 127–128].
19. Butyrskii AG, Moroz GA, Matveev OB, et al. Hydroplate therapy and external ozone therapy in the complex treatment of lower limb angiopathies in type 2 diabetes. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii*=Bulletin of urgent and recovery surgery. 2016; 1(2): 178–185. In Russian [Бутырский А.Г., Мороз Г.А., Матвеев О.Б. и др. Гидропланшетная терапия и наружная озонотерапия в комплексном лечении ангиопатий нижних конечностей при сахарном диабете 2-го типа. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016; 1(2): 178–185].
20. Tseveenmyadag Munkhtuya MHS, Khurelbaatar Solongo MSM, Tseveenmyadag Munkhaya. Some results of the outcome after ozone therapy diagnosed with diabetes. *Bioradicals and Antioxidants*. 2018; 5(3): 102.
21. Vinnik IuIu, Prohorenkov VI, Nikolaev VG. Clinical evaluation of the course of chronic urethrogenic prostatitis during combination treatment using ozone therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*=Clinical Dermatology and Venereology. 2013; 11(4): 47–50. In Russian [Винник Ю.Ю., Прохоренков В.И., Николаев В.Г. Особенности течения хронического простатита на фоне комплексного лечения с применением озонотерапии. Клиническая дерматология и венерология. 2013; 11(4): 47–50].
22. Feshchenko IF, Sysoev NP, Bezrukov SG. Features of application of Crimean ozonated balneological factors and clinical and microbiological evaluation of their efficacy among periodontal patients. *Problemy stomatologii*=Actual problems in dentistry. 2018; 14 (2): 56–61. In Russian [Фещенко И.Ф., Сысоев Н.П., Безруков С.Г. Особенности применения озонированных бальнеологических факторов Крыма и клинко-микробиологическая оценка их эффективности у пародонтологических больных. Проблемы стоматологии. 2018; 14 (2): 56–61].
23. Razumovsky AV, Kurnikov GJu, Radovskaja EV. The effectiveness of ozone therapy in the dermatological practice. *Bioradikaly i antioksidanty*=Bioradicals and Antioxidants. 2016; 3(3): 127–128. In Russian [Разумовский А.В., Курников Г.Ю., Радовская Е.В. Эффективность озонотерапии в дерматологической практике. Биорадикалы и антиоксиданты. 2016; 3(3): 127–128].
24. Illek YaYu, Galanina AV, Isaeva NV, et al. Ozone therapy capabilities in correction of nonspecific antimicrobial resistance in infantile atopic dermatitis. *Sovremennye tehnologii v medicine*=Modern technologies in medicine. 2014; 6(4): 167–171. In Russian [Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Исаева Н.В. и др. Возможности озонотерапии в коррекции неспецифической противомикробной резистентности при младенческой форме атопического дерматита. Современные технологии в медицине. 2014; 6(4): 167–171].
25. Illek YaYu, Zaitseva GA, Galanina AV, et al. Immunomodulating and anti-relapse effects of ozone therapy in atopic dermatitis in preschool and primary school children. *Sovremennye tehnologii v medicine*=Modern technologies in medicine. 2013; 5(2): 89–92. In Russian [Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Галанина А.В. и др. Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии при атопическом дерматите у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Современные технологии в медицине. 2013; 5(2): 89–92].
26. Xiao W, Tang H, Wu M, et al. Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biosci. Rep*. 2017; 37(6): BSR20170658.
27. Akinina LN. Recreational water resources: dynamics at the market of spa services in the southern coast of the Crimea. *Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Jekonomika i menedzhment*=Bulletin of the South Ural State University. Ser. Economics and Management. 2015; 9(4): 7–13. In Russian [Акинина Л.Н. Рекреационные гидроресурсы: динамика на рынке SPA-услуг на южном берегу Крыма. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Экономика и менеджмент. 2015; 9(4): 7–13].
28. Mawsouf MN, Shalaby HEM, Masoud MNZ, et al. Ozone therapy in moderate and severe burns. *Bioradicals and Antioxidants*. 2016; 3(1): 112–123.
29. Ozone therapy in the sanatorium "Poltava Crimea". <https://sankrym.ru/ozonoterapiya-v-sanatorii-poltava-krym> (18 March 2020). In Russian [Озонотерапия в санатории «Полтава Крым». URL: <https://sankrym.ru/ozonoterapiya-v-sanatorii-poltava-krym> (дата обращения: 18.03.2020)].
30. Methods of using ozone in the treatment of various diseases at Tavria LLC. <https://tavria-crimea.com/ozonotherapy/> (18 March 2020). In Russian [Методика применения озона в лечении различных заболеваний

в ООО «Таврия». URL: <https://tavria-crimea.com/ozonotherapy/> (дата обращения: 18.03.2020)].

31. Galeeva N. V., Fazylov V. H. Ozone therapy of acute (A and B) and chronic (B and C) viral hepatitis. *Prakticheskaja medicina=Practical medicine*. 2006; 4(18): 25–27. In Russian [Галеева Н.В., Фазылов В.Х., Озонотерапия острых (А и В) и хронических (В и С) вирусных гепатитов. *Практическая медицина*. 2006; 4(18): 25–27].

32. Dougan IA. Sanatorium-resort treatment and medical rehabilitation in Saki Military Clinical Sanatorium. Pirogov, new technologies, development prospects. *Vestnik fizioterapii i kurortologii=Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2015; 21(2): 45–48. In Russian [Довгань И.А. Санаторно-курортное лечение и медицинская реабилитация в Сакском военном клиническом санатории им. Н.И. Пирогова, новые технологии, перспективы развития. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2015; 21(2): 45–48].

Информация об авторах:

Халилова Арзы Сеит-Аблаевна, студентка I медицинского факультета Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Иванов Сергей Владимирович, старший преподаватель кафедры гигиены общей с экологией Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Author information:

Khalilova Arzy S.-A., Student of the I Faculty of Medicine, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU;

Ivanov Sergey V., Senior Lecturer at the Department of Hygiene in General with Ecology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU.

ЧАСТИЧНЫЙ АНОМАЛЬНЫЙ ДРЕНАЖ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В НИЖНЮЮ ПОЛУЮ ВЕНУ (СИНДРОМ «ЯТАГАНА»): РОЛЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Басек И. В., Бенкен А. А., Гребенник В. К., Исмаил-заде И. К.,
Николайчук Е. И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Басек Илона Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ilona.basek@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.03.2020
и принята к печати 12.06.2020.

Резюме

Актуальность. Синдром «ятагана» — это редкий врожденный порок развития с частотой встречаемости 2 на 100 000 новорожденных. Заключается в частичном или полном аномальном дренаже легочных вен правого легкого в нижнюю полую вену. По данным литературы, типичный признак синдрома «ятагана» возможно выявить на рентгенограммах не более чем у 1/3 больных. Только комплексная лучевая диагностика с включением мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии (МСКТ-ангиографии) позволяет диагностировать синдром «ятагана», определить все его компоненты, уточнить анатомические особенности и определить объем и тактику дальнейшего кардиохирургического вмешательства. **Цель клинического наблюдения** — оценить роль лучевых методов исследования в первичной диагностике и контроле хирургического лечения синдрома «ятагана». **Материалы и методы.** Обследована пациентка, 39 лет, с перевязкой открытого артериального протока в анамнезе и жалобами на утомляемость, одышку, возникающие при бытовых нагрузках. По результатам рентгенограммы органов грудной клетки и МСКТ-ангиографии органов грудной клетки, был диагностирован синдром «ятагана», пациентке было проведено двухэтапное кардиохирургическое лечение с оценкой результатов по МСКТ-ангиографии. **Результаты.** По результатам лучевых исследований, у пациентки выявлен редкий врожденный порок развития — синдром «ятагана». **Заключение.** МСКТ-ангиография органов грудной клетки является высокоинформативным малоинвазивным методом диагностики синдрома «ятагана». МСКТ-ангиография органов грудной клетки позволяет наглядно и точно визуализировать тип аномального дренажа, ход и место впадения коллектора, наличие анастомозов с левыми отделами сердца, что непосредственно влияет на определение тактики хирургической коррекции порока. Проведение МСКТ-ангиографии органов грудной клетки позволяет оценить результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, синдром «ятагана», частичный аномальный дренаж легочных вен.

Для цитирования: Басек И.В., Бенкен А.А., Гребенник В.К. и др. Частичный аномальный дренаж легочных вен в нижнюю полую вену (синдром «ятагана»): роль лучевых методов исследования в первичной диагностике и контроле хирургического лечения. *Трансляционная медицина*. 2020; 7(3): 45-54. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-45-54.

////////////////////////////////////

PARTIAL ANOMALOUS DRAINAGE OF PULMONARY VENOUS TO THE INFERIOR VENA CAVA (SCIMITAR SYNDROME): THE PART OF RADIATED METHODS OF RESEARCH IN PRIMARY DIAGNOSTICS AND CONTROL OF SURGICAL TREATMENT (CASE REPORT)

Basek I. V., Benken A. A., Grebennik V. K., Ismail-zade I. K., Nikolaychuk E. I.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Basek Ilona V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ilona.basek@mail.ru

Received 25 March 2020; accepted 12 June 2020.

////////////////////////////////////

Abstract

Background. “Scimitar” syndrome is a rare congenital malformation with a frequency of 2 per 100,000 newborns. The syndrome is manifested by complete abnormal drainage of the pulmonary veins of the right lung into the inferior vena cava. According to the literature, a typical symptom of scimitar syndrome can be detected on radiographs in no more than 1/3 of patients. Only complex radiation diagnostics with the inclusion of multispiral computed tomographic angiography allows to diagnose “scimitar” syndrome, determine all its components, clarify the anatomical features and determine the volume and tactics of further cardiac surgery. **Objective** of the present clinical case is to assess the role of radiation research methods in the primary diagnosis and control of surgical treatment of scimitar syndrome. **Materials and methods.** A 39-year-old patient with a history of open arterial duct ligation and complaints of fatigue, shortness of breath arising from household loads was examined. According to the results of the chest x-ray and MSCT angiography of the chest organs, “scimitar” syndrome was diagnosed, the patient underwent a two-stage cardiosurgical treatment with the assessment of the results by MSCT angiography. **Results.** According to the results of radiation studies, the patient revealed a rare congenital malformation — “scimitar” syndrome. **Conclusion.** MSCT angiography of the chest is a highly informative, minimally invasive diagnostic method for the scimitar syndrome. MSCT angiography of the chest allows you to visually and accurately visualize the type of abnormal drainage, the course and place of the confluence of the collector, the presence of anastomoses with the left heart, which directly affects the definition of tactics for surgical correction of the disease. MSCT angiography of the chest allows you to evaluate the results of surgical treatment.

Key words: multispiral computed tomography, partial anomalous drainage of pulmonary venous, scimitar syndrome.

For citation: Basek IV, Benken AA, Grebennik VK, et al. Partial anomalous drainage of pulmonary venous to the inferior vena cava (scimitar syndrome): the part of radiated methods of research in primary diagnostic and control of surgical treatment. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(3): 45-54. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-45-54.

Список сокращений: МСКТ-ангиография — мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография, НПВ — нижняя полая вена, ОГК — органы грудной клетки, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Синдром «ятагана» (scimitar syndrome, венолобарный синдром) — это редкий и сложный врожденный порок развития с частотой встречаемости 2 на 100 000 новорожденных [1]. Заключает-

ся в частичном или полном аномальном дренаже легочных вен правого легкого в нижнюю полую вену выше или ниже диафрагмы, создающий на рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции изогнутую тень, идущую параллельно правому контуру сердца, которая внешне напоминает турецкую саблю, или ятаган (термин предложен в 1960 году С. Neill et al.) [2].

Выделяют две формы синдрома «ятагана»: инфантильную [3], которая проявляется тяжелыми симптомами и диагностируется, как правило, в первый месяц жизни; подростковую/взрослую форму [4], которая протекает бессимптомно или с легкими симптомами и диагностируется чаще в первые три десятилетия жизни [5, 6].

По данным литературы, типичный признак синдрома «ятагана» возможно выявить на рентгенограммах не более чем у 1/3 больных. Только комплексная лучевая диагностика с включением мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии (МСКТ-ангиографии) позволяет диагностировать синдром «ятагана», определить все его компоненты, уточнить анатомические особенности и определить объем и тактику дальнейшего кардиохирургического вмешательства [7, 8]. В мировой литературе в большинстве своем представлены единичные случаи наблюдения синдрома [1, 9–15].

Цель клинического наблюдения — оценить роль лучевых методов исследования в первичной диагностике и контроле хирургического лечения синдрома «ятагана».

Материалы и методы

Пациентка А., 39 лет, считает себя больной с 2018 года, когда впервые стала отмечать утомляемость, одышку, возникающие при бытовых нагрузках. В июле 2019 года возник одиночный эпизод кровохарканья, в связи с чем была госпитализирована в Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская станция скорой медицинской помощи», где после обследования был выявлен порок развития. Из анамнеза известно, что в детском возрасте был диагностирован врожденный порок сердца — открытый артериальный проток, перевязанный в 1984 году. На учете у кардиолога не состояла. В 2016 году — срочные роды, без осложнений.

Для уточнения данных о пороке развития и планирования дальнейшего лечения в октябре 2019 года была проведена МСКТ-ангиография органов грудной клетки.

По результатам обследования была направлена в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для дообследования и решения вопроса о возможности хирургической коррекции порока (госпитализирована в январе 2020 года).

Результаты

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в передней и боковой проекциях выявлено: тень сердца расширена за счет правых камер; корни легких расширены за счет магистральных сосудов, структурные; справа на фоне легочной ткани визуализируется дугообразная тень

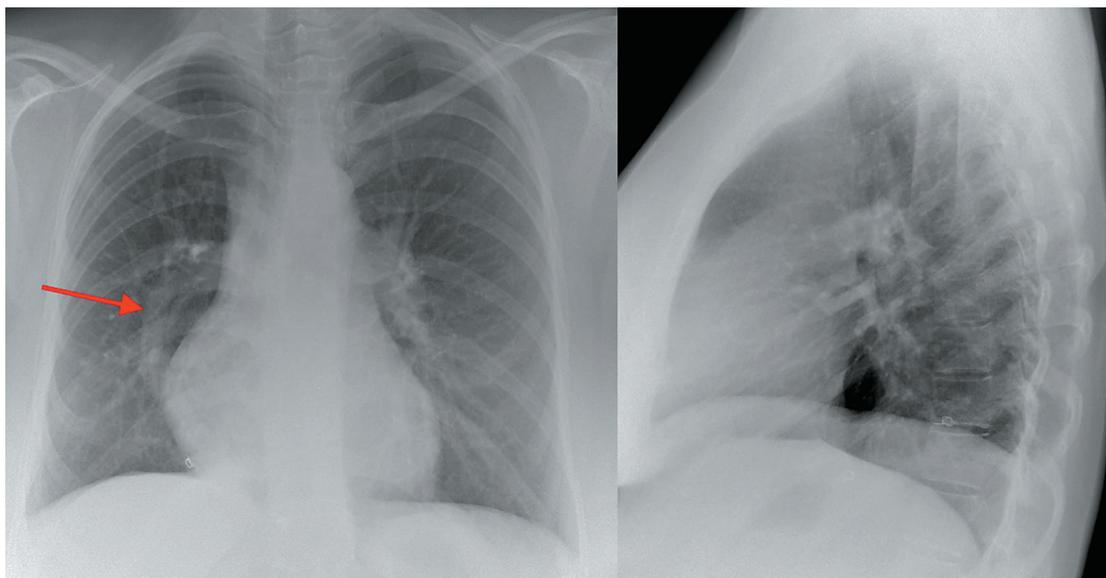


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях.

Справа дугообразная тень крупного аномального сосуда, по своей форме напоминающего ятаган (красная стрелка)

крупного аномального сосуда, идущего по правой границе сердца, по своей форме напоминающего ятаган; девиация трахеи вправо (рис. 1).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в проекции полости правого предсердия визуализируется ток — вторичный дефект межпредсердной перегородки (?), в полости левого предсердия нельзя исключить впадение не всех легочных вен (?).

Размеры правого и левого предсердий находились на уровне верхней границы нормальных значений. Несколько ускорен кровоток по нижней полой вене. Корень, восходящий отдел аорты

не расширены, стенки аорты уплотнены. Легочный ствол не расширен. Аортальный клапан трехстворчатый, полулуния его не изменены. Обратного тока нет. Створки митрального и трикуспидального клапанов не изменены. Митральная регургитация приклапанная. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Расчетное систолическое давление легочной артерии не повышено. Количество жидкости в полости перикарда не увеличено.

По данным транспищеводной ЭхоКГ в средней трети межпредсердной перегородки — вторичный дефект межпредсердной перегородки шири-

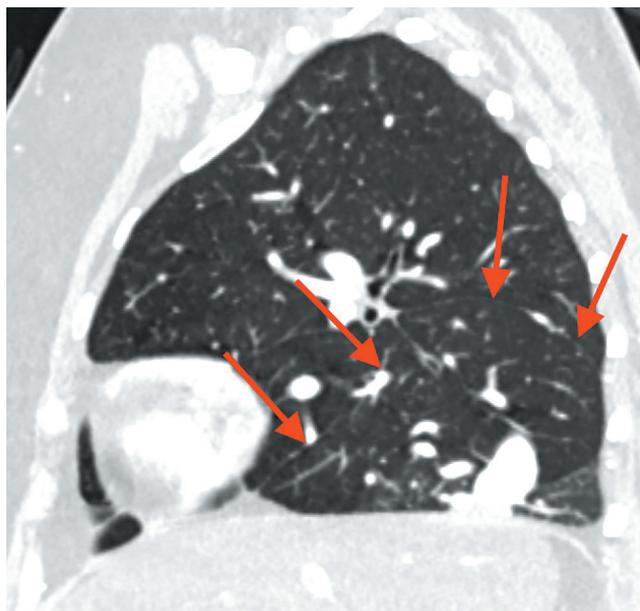


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки.

Гипоплазирванная нижняя доля правого легкого (междолевая плевра отмечена красными стрелками). Увеличенная в объеме верхняя доля правого легкого

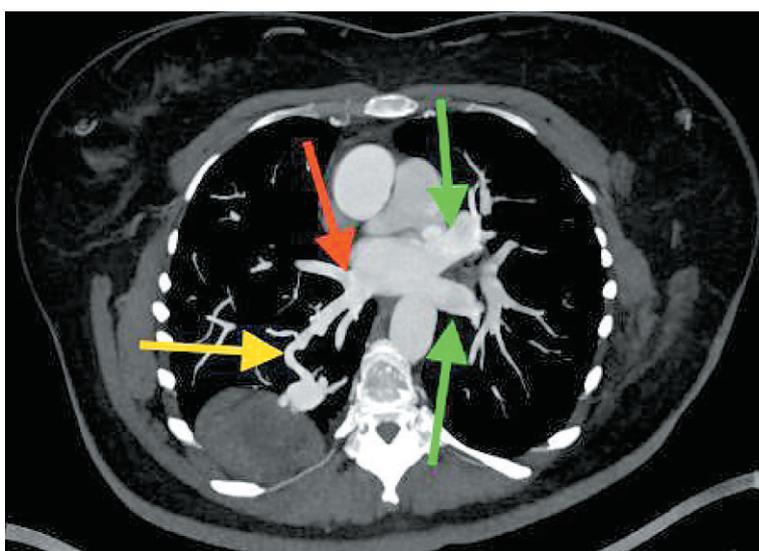


Рис. 3. МСКТ-ангиография MIP-реконструкция (maximum intensity projection — проекция максимальной интенсивности).

В левое предсердие слева впадают две легочные вены (зеленые стрелки). Справа впадает одна легочная вена (красная стрелка), имеющая связь с венозным коллектором (желтая стрелка)

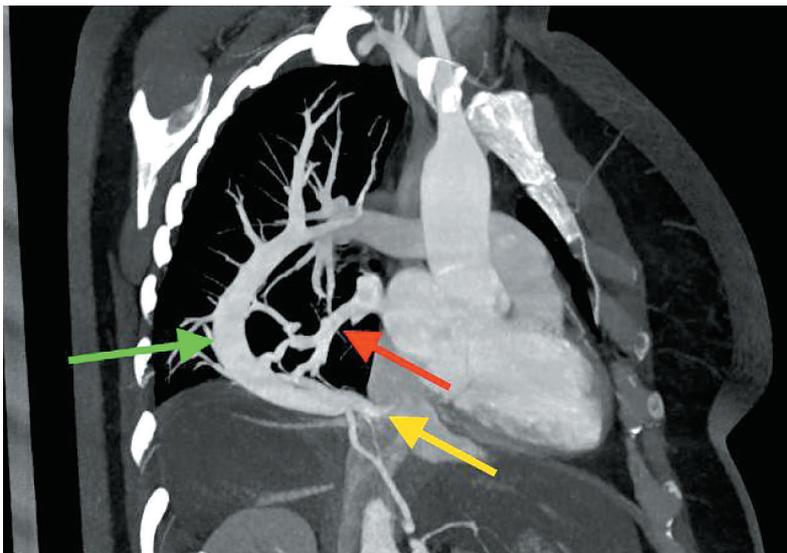


Рис. 4. МСКТ-ангиография МIP-реконструкция.

Справа большой венозный коллектор (зеленая стрелка), имеющий связь с правой нижней легочной веной (красная стрелка) тремя анастомозами, дренирующийся в НПВ (желтая стрелка)

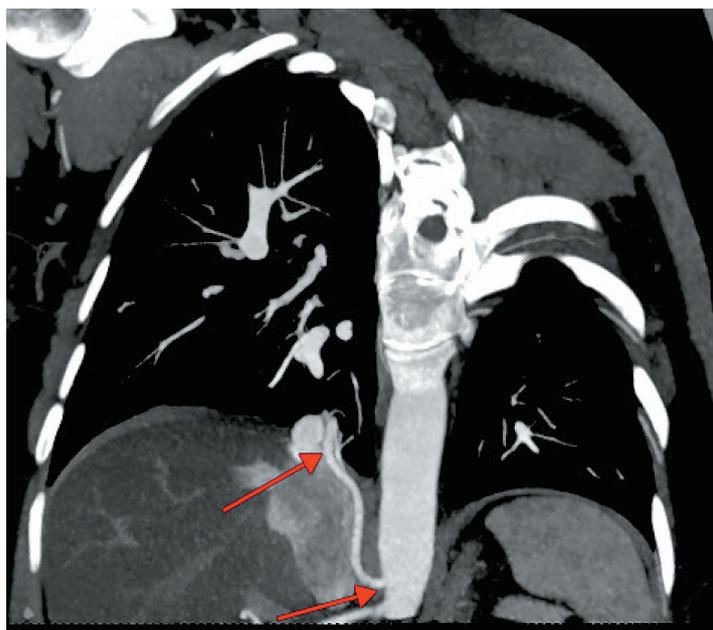


Рис. 5. МСКТ-ангиография МIP-реконструкция.

Большая аортолегочная коллатеральная артерия от передней стенки брюшной аорты к нижней доле правого легкого (красные стрелки)

ной 5 мм с лево-правым сбросом. Края дефекта достаточные, плотные. Частичный аномальный дренаж легочных вен — легочная вена справа впадает в устье нижней полой вены. Выявлена большая аортолегочная коллатераль от передней стенки брюшной аорты к правому легкому.

По результатам коронарографии, гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. По данным манометрии камер сердца и легочной артерии было отмечено повышенное

давление в правом (18 мм рт. ст.) и левом предсердиях (20 мм рт. ст.), показатель отношения легочного кровотока к системному составил 1,86:1, среднее давление в легочной артерии составило 26 мм рт. ст.

На МСКТ органов грудной клетки выявлена уменьшенная в объеме нижняя доля правого легкого (гипоплазия нижней доли правого легкого), компенсаторное увеличение объема верхней доли правого легкого (рис. 2). По данным исследования наличие секвестра было исключено.

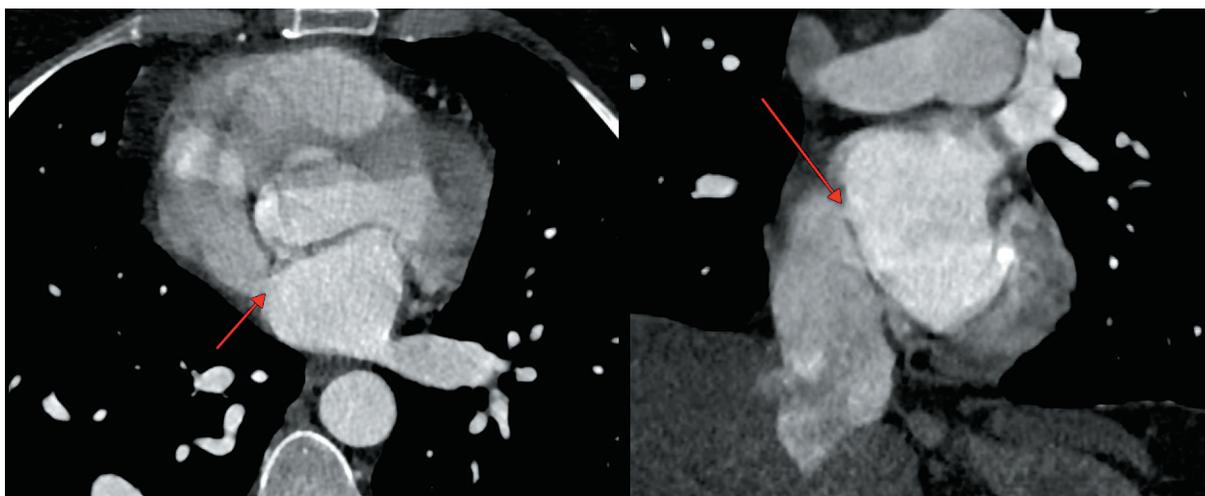


Рис. 6. МСКТ-ангиография.

Слева аксиальный срез, справа фронтальная реконструкция. Дефект межпредсердной перегородки (красные стрелки)

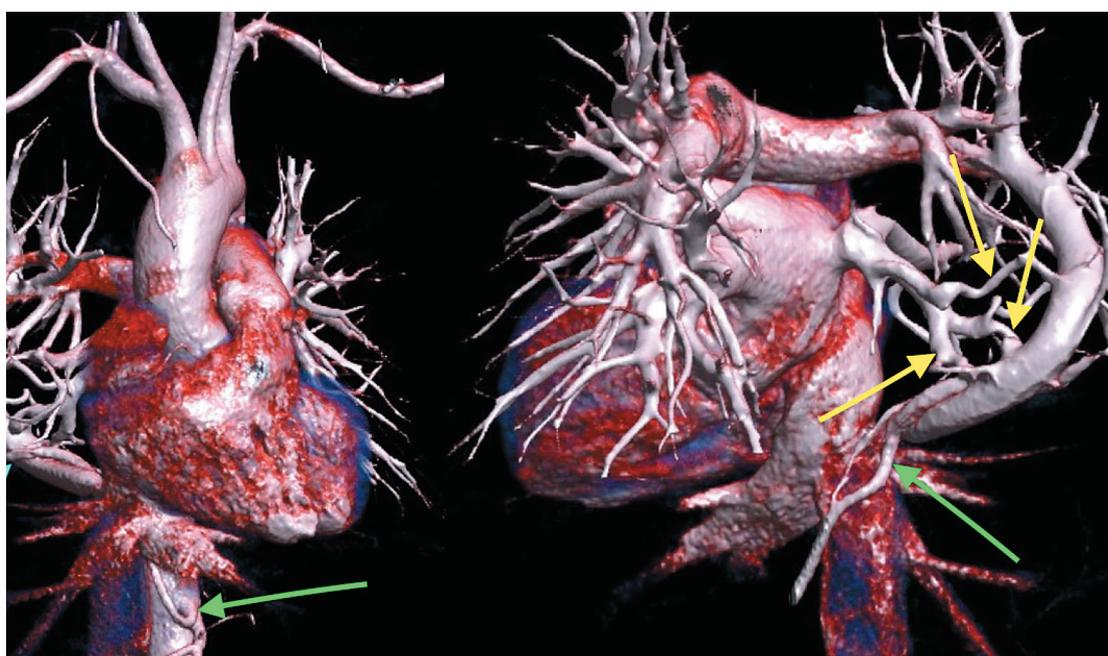


Рис. 7. МСКТ-ангиография VRT-реконструкция.

Слева вид спереди — аномальный венозный коллектор правого легкого, дренирующийся в НПВ (голубая стрелка). Отхождение большой аортолегочной коллатерали от передней стенки брюшной аорты (зеленая стрелка). Справа вид сзади — анастомозирование венозного коллектора с правой нижней легочной веной тремя ветками (желтые стрелки). Ход большой аортолегочной коллатерали в правом легком (зеленая стрелка)

На МСКТ-ангиографии: восходящая аорта диаметром 33 мм, нисходящая — 26,5 мм. Легочный ствол — 27,5 мм, правая легочная артерия — 19 мм, левая легочная артерия — 22 мм.

В левое предсердие слева впадают две легочные вены. Диаметр устья левой верхней легочной вены 13,5 мм, левой нижней легочной вены — 12 мм. Справа впадает только нижняя легочная вена, диаметр устья которой 10 мм (рис. 3).

В верхней, средней и нижней долях правого легкого определяется венозный коллектор, сформированный из верхней и частично нижней легочной вены, идущий субплеврально сзади и дренирующийся в нижнюю полую вену (НПВ) чуть выше уровня диафрагмы. Коллектор увеличивается в диаметре от верхней доли по направлению к диафрагме. На уровне бифуркации легочной артерии диаметр коллектора 7 мм, на уровне лево-

го предсердия — 12 мм, на уровне диафрагмы — 16 × 13 мм, в устье — 13 × 8 мм. Коллектор имеет связь с правой нижней легочной веной тремя ветками — анастомозами 3,9; 4,8 и 5,5 мм в диаметре (рис. 4).

Кроме того, дифференцируется большая аортолегочная коллатеральная артерия, берущая свое начало от передней стенки брюшной аорты, кровоснабжающая нижнюю долю правого легкого (рис. 5).

Также в средней трети межпредсердной перегородки определяется дефект шириной 5 мм (рис. 6).

Выполнена VRT (Volume Rendering Technique — техника объемного рендеринга) — реконструкция для лучшей визуализации венозного коллектора правого легкого, его топографии и оценки анастомозов с правой нижней легочной веной, а также для визуализации хода большой аортолегочной коллатеральной артерии (рис. 7).

По результатам лучевых исследований, у пациентки выявлен редкий врожденный порок развития — синдром «ятагана», включающий в себя частичный аномальный дренаж правой верхней легочной вены в НПВ выше диафрагмы, гипоплазию нижней доли правого легкого, системное кровоснабжение нижней доли правого легкого, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток (перевязанный в 1984 году).

На основании клинических данных и результатов инструментальных исследований был выставлен диагноз: «Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток, состояние после перевязки от 1984 г. Дефект межпредсердной перегородки. Частичный аномальный дренаж легочных вен», и определены показания к оперативному лечению.

На основании полученных данных пациентке было проведено двухэтапное кардиохирургическое лечение. На первом этапе выполнена эндоваскулярная эмболизация большой аортолегочной коллатерали от передней стенки брюшной аорты к правому легкому 2 спиральями IMWCE-35-4-4 и 2 спиральями IMWCE-35-5-3. На контрольной ангиографии кровотоки редуцированы. Второй этап операции состоял из устранения дефекта межпредсердной перегородки, лигирования аортолегочного шунта, перевода верхней легочной вены в левые камеры и закрытия приводящего участка кавопульмонального шунта.

В ходе операции использовались стандартные методы интраоперационного мониторинга, включая катетеризацию камер сердца (катетером Swan-Ganz), а также чреспищеводную ЭхоКГ.

После перикардиотомии была выполнена ревизия сердца и правой плевральной полости, в ходе

которой была определена правая верхняя легочная вена, которая сообщалась с нижней полую веной на уровне диафрагмы, интимно с верхней легочной веной располагалась большая аортолегочная коллатераль. Выполнено подключение аппарата искусственного кровообращения по схеме «аорта—полые вены». Защита миокарда проводилась с использованием интермиттирующей антеградной и ретроградной изотермической кровяной кардиоopleгии. На основном этапе доступ осуществлялся через правое предсердие с переходом на верхнюю полую вену.

При ревизии полости правого предсердия был обнаружен вторичный дефект межпредсердной перегородки у устья правой нижней легочной вены размерами 5 × 4 мм.

Выполнен трансептальный доступ к левому предсердию. При ревизии выявлены 3 устья легочных вен. Стоит отметить, что объем сброса венозной крови по легочным венам составлял 2,0 литра в минуту. Такой большой объем не характерен для нормальной физиологии кровообращения в малом круге и трактовался как функционирование кавопульмонального анастомоза либо как большой объем сброса по артериальной коллатерали в правое легкое. Данный факт существенно изменил первоначальную тактику операции. Необходимо было определиться, надо ли переводить правую верхнюю легочную вену в левые камеры.

Далее был выделен коллектор диаметром 4 см, над правым куполом диафрагмы идущий из брюшной полости. Он представлял собой сочетание артериальной коллатерали и венозного шунта. Артериальная коллатераль (брюшная аорта — правая верхняя легочная артерия) лигирована тремя швами. Объем сброса в левое предсердие не изменился, что говорило об однозначном факте функционирования кавопульмонального анастомоза. После этого нами была проведена проба с пережатием кавопульмонального шунта (нижняя полая вена — правая верхняя легочная вена), в результате которой было объективизировано, что имеются внутрилегочные венозные анастомозы, и перевязка его не вызовет «синдрома обкрадывания» и «запущения» верхней доли правого легкого.

Было выполнено лигирование кавопульмонального шунта тремя швами, затем восстановлена целостность межпредсердной перегородки с устранением дефекта. Операция закончена стандартно. Послеоперационный период протекал без особенностей. При контрольной манометрии камер сердца — параметры гемодинамики в пределах физиологических значений. Сатурация и внутрисердечная гемодинамика соответствовали нормально физиологичной.

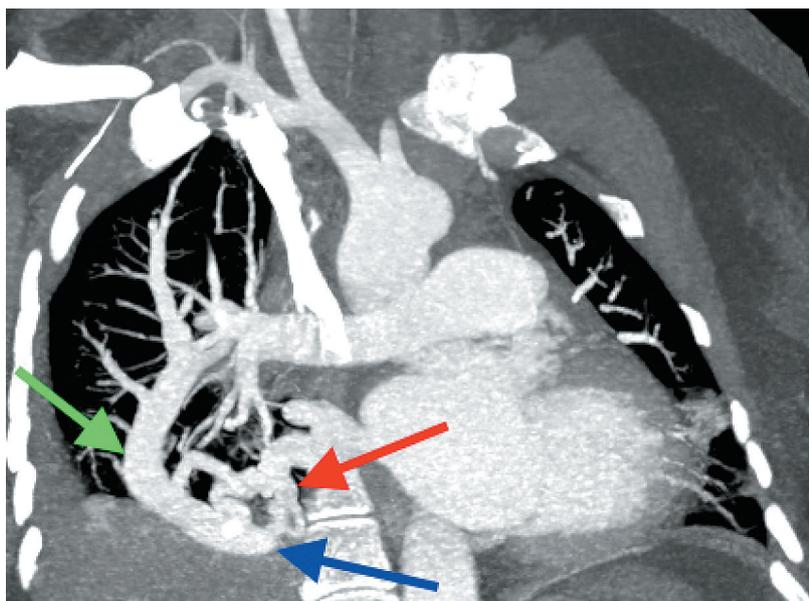


Рис. 8. МСКТ-ангиография после операции, МIP-реконструкция.

Венозный коллектор правого легкого (зеленая стрелка), соединяющийся анастомозами с правой нижней легочной веной (красная стрелка), прерывает свой ход на уровне диафрагмы — место перевязки во время операции (синяя стрелка)

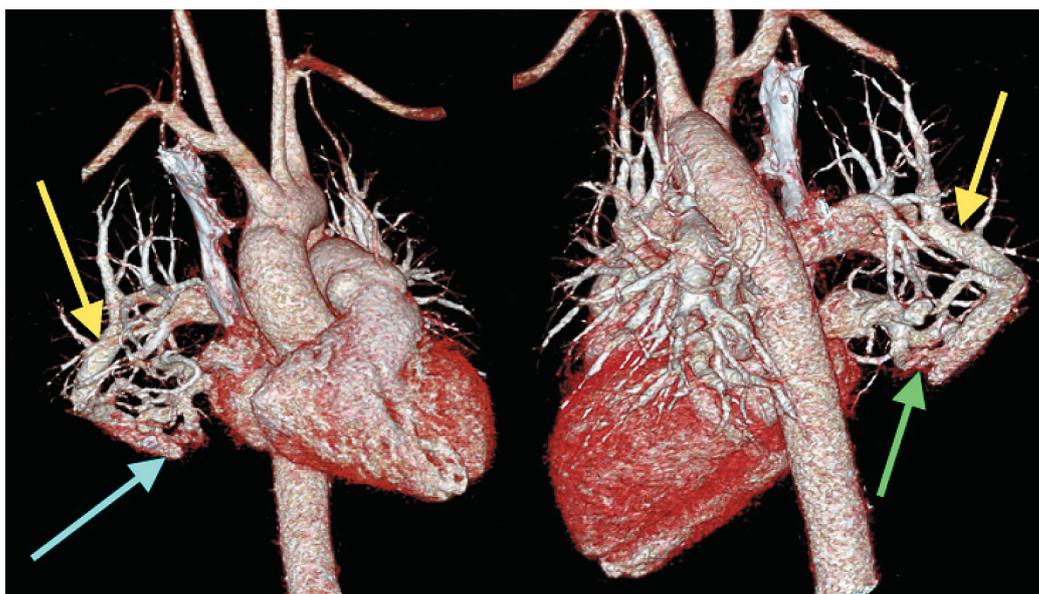


Рис. 9. МСКТ-ангиография после операции, VRT-реконструкция.

Венозный коллектор правого легкого (желтые стрелки) прерывает свой ход на уровне диафрагмы (голубая стрелка) после отхождения последней ветки, связывающей его с правой нижней легочной веной (зеленая стрелка)

На 7 сутки после операции проведена ЭхоКГ. По ее результатам камеры сердца не расширены. Стенки левого желудочка не утолщены, расчетные показатели массы миокарда незначительно повышены. Глобальная сократимость левого желудочка не нарушена. Легкое парадоксальное движение межпредсердной перегородки, зон нарушения регионарной сократимости достоверно не выявлено.

Нормальные диастолическая функция и давление наполнения левого желудочка. Сократимость правого желудочка незначительно снижена.

В проекции полости правого предсердия патологических токов не визуализируется. Корень, восходящий отдел аорты не расширены, стенки аорты утолщены. Легочный ствол не расширен. Аортальный клапан трехстворчатый, полулуния его не из-

менены. Обратного тока нет. Створки митрального и трикуспидального клапанов не изменены. Митральная регургитация приклапанная. Трикуспидальная регургитация 0 степени. Количество жидкости в полости перикарда не увеличено.

На 8 сутки после операции была проведена контрольная МСКТ-ангиография ОГК.

На контрольной МСКТ-ангиографии ОГК, выполненной после кардиохирургического вмешательства, определяется венозный коллектор правого легкого, который на уровне диафрагмы после отхождения последней ветки, анастомозирующей с правой нижней легочной веной, прерывает свой ход (место перевязки коллектора во время хирургической операции). Отмечается увеличение диаметра веток, соединяющих венозный коллектор с правой нижней легочной веной, до 4,5; 5,2 и 8 мм (ранее 3,9; 4,8 и 5,5 мм соответственно). Диаметр правой вены, падающей в левое предсердие, составляет 11,5 мм (рис. 8).

Выполнена VRT-реконструкция для оценки послеоперационных изменений в анатомии сосудов легких (рис. 9).

Заключение

1. МСКТ-ангиография органов грудной клетки является высокоинформативным малоинвазивным методом диагностики синдрома «ятагана». Только с помощью данного метода возможно определить все компоненты, составляющие данный синдром (частичный аномальный дренаж легочных вен в нижнюю полую вену, гипоплазия нижней доли правого легкого, системное кровоснабжение нижней доли правого легкого, дефект межпредсердной перегородки).

2. МСКТ-ангиография органов грудной клетки позволяет наглядно и точно визуализировать тип аномального дренажа, ход и место впадения коллектора, наличие анастомозов с левыми отделами сердца, что непосредственно влияет на определение тактики хирургической коррекции порока.

3. Проведение МСКТ-ангиографии органов грудной клетки позволяет оценить результаты хирургического лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Meza R, Araujo J, Escobar A, et al. Successful surgical repair of scimitar syndrome in a 38-year-old adult. *International Journal of Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019; 5(6): 80–83.

2. Neill C, Ferencz C, Sabiston D, et al. The familial occurrence of hypoplastic right lung with systemic arterial supply and venous drainage. «Scimitar syndrome». *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.* 1960; 107: 1–21.

3. Golubeva MV, Ilyina NA, Kagan AV. Features of pulmonary circulation in children with congenital pulmonary venolobar syndrom. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija=Regional blood circulation and microcirculation*. 2019; 18(1): 55–65. In Russian. [Голубева М. В., Ильина Н. А., Каган А. В. Особенности кровообращения легких у детей с венолобарным синдромом. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019; 18(1): 55–65].

4. Mikhailova OV, Soroka ND, Chernyaeva NI. On the issue of diagnosis of vascular anomalies in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics = Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. In Russian. 2016; 61(4): 243. In Russian [Михайлова О.В., Сорока Н.Д., Черняева Н.И. К вопросу диагностики сосудистых аномалий у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(4): 243].

5. Melissa L. Rosado-de-Christenson. *Diagnostic Imaging: Chest*. 2nd Edition. Salt Lake City: Amirsys, 2012: 174–180.

6. Abbara S. *Diagnostic Imaging: Chest*. 2nd Edition. Salt Lake City: Amirsys, 2013: 236–242.

7. Paramonova TI, Vdovkin AV, Palkova VA, et al. Scimitar syndrome in adolescent patient. *Luchevaja diagnostika i terapija=Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2011; 4(2): 88–93. In Russian [Парамонова Т.И., Базылев В.В., Вдовкин А.В. и др. Комплексная лучевая диагностика синдрома «ятагана» в подростковом возрасте. *Лучевая диагностика и терапия*. 2011; 4(2): 88–93].

8. Paramonova TI, Vdovkin AV, Palkova VA. Multimodality imaging of anomalous pulmonary veins in modern cardiac surgery clinic *Luchevaja diagnostika i terapija=Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2013; 4(4): 76–87. In Russian [Парамонова Т.И., Вдовкин А.В., Палькова В.А. Комплексная визуализация аномальных легочных вен в современной кардиохирургической клинике. *Лучевая диагностика и терапия*. 2013; 4(4): 76–87].

9. Lastinger A, Yaman ME, Gustafson R, et al. Scimitar syndrome and H-type tracheo-esophageal fistula in a newborn infant. *Pediatr. Neonatol*. 2016; 57(3): 236–239.

10. Youssef T, Mahmoud H, Ionescu N, et al. Scimitar syndrome associated with aberrant right subclavian artery, diaphragmatic hernia, and urinary anomalies — case report and review of the literature. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2018; 59(2): 625–630.

11. Dokumcu Z, Divarci E, Erdener A. Thoracoscopic treatment of left-to-right shunt in a child with scimitar syndrome. *Cardiol. Young*. 2018; 28(1): 159–162.

12. Gustainyte V, Miller M, Towbin R et al. Scimitar syndrome. *Applied radiology*. 2019; 37–39.

13. Hasan M, Varshney A, Agarwal P. A case of scimitar syndrome: anesthetic considerations regarding non cardiac surgery. *Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal*. 2016; 4(2): 89–90.

14. Wang H, Kalfa D, Rosenbaum MS, et al. Scimitar syndrome in children and adults: natural history, outcomes, and risk analysis. *Ann Thorac Surg*; 105(2): 592–598.

15. Brink J, Yong MS, D'Udekem Y, et al. Surgery for scimitar syndrome: the Melbourne experience. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2015; 20(1): 31–34.

Информация об авторах:

Басек Илона Владимировна, к.м.н., заведующий отделением рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бенкен Александра Андреевна, клинический ординатор 2 года ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гребенник Вадим Константинович, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии № 3 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Исмаил-заде Имран Курбанович, сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 3 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Николайчук Екатерина Ивановна, врач-кардиолог кардиологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Basek Iona V., PhD, Head of the Department of Computed Tomography, Almazov National Medical Research Centre;

Benken Aleksandra A., Resident, Almazov National Medical Research Centre;

Grebennik Vadim K., Head of the Department of Cardiovascular Surgery № 3, Almazov National Medical Research Centre;

Ismail-zade Imran K., Cardiovascular Surgeon of the Department of Cardiovascular Surgery № 3, Almazov National Medical Research Centre;

Nikolaychuk Ekaterina I., Cardiologist of the Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre.

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТКИ С АНЦА-СИСТЕМНЫМ ВАСКУЛИТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Лаврищева Ю. В.¹, Калединова Я. С.², Яковенко А. А.³,
Артемьев И. А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лаврищева Юлия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lavrischeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию 27.02.2020
и принята к печати 04.06.2020.

Резюме

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, васкулитом с поражением сосудов малого и среднего калибра и очаговым некротизирующим гломерулонефритом. Частым и одним из самых грозных осложнений является поражение почек, которое в большом количестве случаев приводит к полной потере функции органа и переходом на заместительную почечную терапию. С учетом редкой встречаемости данного заболевания в клинической работе практикующих врачей и их низкой осведомленности об этой патологии, часто возникают проблемы с диагностикой и лечением пациентов с ГПА. Из-за разнообразия и неспецифического характера клинических проявлений заболевания может возникнуть задержка в диагностике. Представленный случай иллюстрирует проявления ГПА в виде тяжелого поражения верхних дыхательных путей и почек, диагностика которого была затруднена ввиду редкости заболевания и полиорганности патологии. В данной статье представлен клинический случай тяжелого течения быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пациентки с АНЦА-системным васкулитом, приведен краткий обзор литературы. Несмотря на адекватную терапию, заболевание прогрессировало в основном за счет ухудшения функции почек, что в дальнейшем привело к полной потере функции почек и переходу на лечение хроническим гемодиализом.

Ключевые слова: гемодиализ, гранулематоз с полиангиитом, клиническое наблюдение, макрогематурия, ритуксимаб, хроническая болезнь почек, циклофосфан.

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Калединова Я.С., Яковенко А.А. и др. Тяжелое течение быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пациентки с АНЦА-системным васкулитом: обзор литературы и клинический случай. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 55-62. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-55-62.

SEVERE COURSE OF QUICKLY PROGRESSING GLOMERULONEPHRITIS IN A PATIENT WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: REVIEW AND CASE REPORT

Lavrishcheva Iu. V.¹, Kaledinova Y. S.², Yakovenko A. A.³, Artemev I. A.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lavrishcheva Iuliia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: lavrisheva@gmail.com

Received 27 February 2020; accepted
04 June 2020.

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis is characterized by necrotizing granulomatous inflammation, vasculitis with vascular lesions of small and medium caliber and focal necrotizing glomerulonephritis. A frequent and one of the most formidable complications is kidney damage, which in a large number of cases leads to a complete loss of organ function and a switch to renal replacement therapy. Given the rare occurrence of this disease in the clinical work of practitioners, and their low awareness of this pathology, problems often arise with the diagnosis and treatment of patients with HPA. Due to the diversity and non-specific nature of the manifestations of the disease, a delay in diagnosis may occur. The presented case illustrates the manifestations of granulomatosis with polyangiitis in the form of severe damage to the upper respiratory tract and kidneys, the diagnosis of which was difficult due to the rarity of the disease and the multiple organ pathology. This article presents a clinical case of severe progression of rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with ANCA-associated vasculitis, a brief review of the literature is given. Despite adequate therapy, the disease progressed mainly due to deterioration of renal function, which subsequently led to a complete loss of kidney function and the transition to treatment with chronic hemodialysis.

Key words: chronic kidney disease, clinical observation, cyclophosphamide, granulomatosis with polyangiitis, hemodialysis, macrohematuria, rituximab.

For citation: Lavrishcheva Iu. V., Kaledinova Y.S., Yakovenko A.A., et al. Severe course of quickly progressing glomerulonephritis in a patient with ANCA-associated vasculitis: review and case report. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(3): 55-62. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-55-62.

Список сокращений: АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА-СВ — АНЦА-системный васкулит, ГК — глюкокортикоиды, ГКС — глюкокортикостероиды, ГПА — гранулематоз с полиангиитом, ММФ — микофенолата мофетил, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МТ — метотрексат, пАНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе, РТМ — ритуксимаб, цАНЦА — антинейтрофиль-

ные цитоплазматические антитела к протеиназе-3, ЦФ — циклофосфан.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера, представляет собой мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся триадой: некротическое гранулематозное воспаление, вовлекающее верхние дыхательные пути (носовая полость, носоглотка и пазухи) и/или легкие; некротический васкулит, поражающий сосуды малого и среднего ка-

либров (капилляры, вены, артериолы и артерии), наиболее заметно в легких и верхних дыхательных путях, но также поражающий и другие участки; и почечная недостаточность [1, 2].

В 1939 году F. Wegener детально описал синдром, включающий язвенно-некротические поражения верхних дыхательных путей и кожи, быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Гранулематоз с полиангиитом может быть диагностирован в любом возрасте, но чаще в 40–65 лет. Очень редко выявляется в детском возрасте [3]. Считается, что заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин. В Европе ГПА несколько чаще выявляется у мужчин, чем у женщин 1,5:1 [4].

Этиология АНЦА-системных васкулитов (АНЦА-СВ) остается неизвестной. Обсуждается роль различных средовых факторов, например вирусов, бактерий (в частности, при ГПА носительство в полости носа *Staphylococcus aureus*, продуцирующего суперантигены), кремнийсодержащих органических соединений, древесной пыли и других, у лиц, генетически предрасположенных к патологическим иммунным реакциям [2, 3]. Выявлены локусы SEMA6A и HLA-DP как значимые факторы риска для развития ГПА, что подтверждает роль иммуногенетических факторов в развитии ГПА [5]. Важнейшим звеном патогенеза ГПА являются процессы, связанные с синтезом антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). АНЦА — это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь с протеиназой-3 (эта разновидность антител выявляется при ГПА чаще) и миелопероксидазой [6, 7]. Полагают, что следствием этого процесса становится генерализованный деструктивный (некротизирующий) васкулит. В последние годы активнее изучают возможный вклад в развитие АНЦА-СВ иммунных комплексов и клеточных цитотоксических реакций. В 1994 году СНСС (Chapel Hill Consensus Conference) были предложены названия и определения наиболее распространенных форм васкулита, а также их деление по размеру пораженных кровеносных сосудов. В дальнейшем в 2012 году СНСС добавила четыре новые категории: варикозный васкулит, васкулит одного органа, васкулит, связанный с системным заболеванием, и васкулит, связанный с вероятной этиологией [8].

ГПА — тяжелое быстро прогрессирующее заболевание, без своевременного старта терапии приводящее к смертельному исходу в течение 6–12 месяцев [9]. Основной морфологический признак ГПА — гранулемы, определяются только при гистологическом исследовании пораженной ткани.

Начальные изменения обнаруживаются в мелких артериях и венах. Предполагается, что основу начального патологического поражения (гранулемы) составляют иммунные процессы [9].

Первым клиническим проявлением обычно являются симптомы поражения верхних дыхательных путей, которые сопровождаются системными явлениями, связанными с васкулитом [9]. У многих пациентов заболевание начинается с неспецифических симптомов: недомогание, потеря массы тела, лихорадка, потливость в ночное время. Часто возникает поражение кожи с высыпаниями по типу пурпуры и изолированными язвами, инфарктами ногтевого ложа [1]. Иногда поражение кожи и подкожной клетчатки выходит на первый план в клинической картине, возможно развитие гангренозной пиодермии с множественными обширными и глубокими участками некроза мягких тканей. Возможно также поражение периферической нервной системы: наиболее типичным его проявлением бывает асимметричный множественный неврит. Также может встречаться поражение верхних дыхательных путей, ротовой полости (гнояно-некротический ринит, в дальнейшем возможна перфорация носовой перегородки с седловидной деформацией носа) и органов слуха. Поражение зрительного тракта (увеиты, иридоциклиты, конъюнктивиты, склериты, периорбитальные гранулемы) встречается в 50–60 % [10]. Частый клинический признак ГПА — это поражение почек, которое типично для всех АНЦА-СВ, встречающееся с частотой от 40–100 %, тяжелое поражение почек встречается у 20 % больных [11].

Спектр клинических проявлений нефропатии включает: быстро прогрессирующий гломерулонефрит — наиболее типичный вариант течения; нефротический синдром; острый нефритический синдром; бессимптомная протеинурия и микрогематурия; макрогематурия (редко) [4]. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит является показанием к проведению биопсии почки.

В 1990 году Американской коллегией ревматологов разработаны критерии диагностики ГПА: 1) воспаление носа и ротовой полости, развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа; 2) патологические изменения на рентгенограмме легких, наличие узелков, фиксированных инфильтратов или полостей распада; 3) изменение мочевого осадка — микрогематурия или эритроцитарные цилиндры; 4) «золотым стандартом» диагностики служит выявление гистологических признаков васкулита в органах-мишенях [12]. Необходимо наличие двух и более критериев [12]. Стоит отметить,

диагностическая ценность биопсии пораженных структур неравномерна: информативность биопсии почек составляет 91,5 %, трахеобронхиальной биопсии легкого достигает только 12 %, а биопсия ЛОР-органов не всегда информативна [12].

В 2017 году ACR/EULAR представили проект классификации для ГПА. Данные критерии включают в себя клинические и лабораторные проявления. К первой группе относятся: 1) поражение слизистой носа; 2) носовые полипы; 3) потеря или снижение слуха; 4) перфорация носовой перегородки; 5) поражение слизистой глаз. Ко второй относятся: 1) положительные антитела к миелопероксидазе и протеиназе 3; 2) повышение уровня эозинофилов более или равно $10^9/л$; 3) изменения на рентгенограмме (узелки, уплотнение легочной ткани); 4) обнаружение гранулемы в биопсийном материале [13]. Также для клинической оценки активности системных васкулитов, в том числе ГПА, используют индекс BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score). BVAS v3 позволяет оценить поражение 9 органов и систем по 56 клиническим, инструментальным и лабораторным параметрам. Каждый симптом оценивается определенным количеством баллов, а затем рассчитывается сумма всех баллов (максимальное количество баллов 63). Симптом оценивается только в том случае, если он обусловлен активностью васкулита и развился или ухудшился в течение предшествующих 3 месяцев. Ремиссия заболевания соответствует значению BVAS, равному 0, активному васкулиту — значение BVAS более 1 (чаще более 3 баллов) [14].

Для исследования АНЦА в настоящее время используются методы иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа. Отрицательные тесты АНЦА не исключают диагноз ГПА. Однако следует учитывать, что до 10 % пациентов с активным не леченным генерализованным ГПА при тестировании на АНЦА могут иметь отрицательные результаты, а при ограниченном ГПА в 30 % случаев и более АНЦА могут не определяться [6, 15]. Для окончательного подтверждения диагноза ГПА требуется биопсия пораженного органа. Чаще всего проводят биопсию следующих органов: легкие, почки и верхние дыхательные пути.

Дифференциация ГПА от других видов васкулита может быть сложной клинически и морфологически. Положительный тест АНЦА, особенно антинейтрофильных цитоплазматических антител к протеиназе-3 и/или антинейтрофильных цитоплазматических антител к миелопероксидазе (цАНЦА и/или пАНЦА), является важным для установления диагноза ГПА. Наиболее распространенным поражением почек (по данным гисто-

логии) является очаговый некротический гломерулонефрит, часто с полулуниями [9]. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с прочими васкулитами, протекающими с легочно-почечным синдромом, туберкулезом, саркоидозом, системными микозами, сифилисом, злокачественными опухолями и др.

В начале 2016 года международной группой экспертов — членами Европейской антиревматической лиги (EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (ERA-EDTA) и Европейского общества изучения васкулитов (EUVAS) — были опубликованы новые рекомендации по ведению и лечению пациентов с АНЦА-СВ [16].

В настоящее время лечение АНЦА-СВ включает в себя такие этапы, как индукция и поддерживающая терапия. Так, для индукции ремиссии впервые диагностированного АНЦА-СВ с поражением жизненно важных органов рекомендовано лечение глюкокортикоидами (ГК) в сочетании с циклофосфаном (ЦФ) или ритуксимабом (РТМ), при этом для ГПА уровень доказательности ЦФ 1А/сила рекомендации А; РТМ 1В/сила рекомендации А [12]. Эффективность ЦФ и РТМ доказана во многих клинических исследованиях [16–19]. Одно из исследований — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RAVE (international phase II/III double-blind, placebo-controlled trial of the anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab in ANCA-associated Vasculitis) — включило 197 больных с дебютом или обострением АНЦА-СВ. Через 6 месяцев после назначения РТМ ремиссия была достигнута у 64,3 % больных (чаще, чем при лечении ЦФ; $p < 0,001$), но сохранялась через 18 месяцев только у 36 % пациентов; смертность не превышала 1 % [20].

Также для индукции ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов рекомендовано лечение ГК в сочетании с метотрексатом (МТ) или микофенолатом мофетил (ММФ). В случае серьезного рецидива, жизнеугрожающего состояния или варианта течения заболевания с поражением жизненно важных органов, так же, как и в дебюте АНЦА-СВ, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ. Обращает на себя внимание связь токсичности с кумулятивной дозой ЦФ, которая выше при пероральном приеме, в связи с чем РТМ может быть более перспективным, чем ЦФ. Для лечения не тяжелых рецидивов АНЦА-СВ в большинстве случаев эффективно временное повышение дозы ГК, но в дальнейшем, как правило, наблюдаются повторные рецидивы [12, 19, 21]. Для поддержания ремиссии возможно использование низких доз ГК в комбинации с МТ, азатиоприном, РТМ или

ММФ. Не рекомендуется быстрая отмена терапии в связи с высоким риском рецидива заболевания [22]. Также EULAR предложил определение такому состоянию, как рефрактерный АНЦА-СВ, которое включает: отсутствие улучшения или повышение активности АНЦА-СВ после 4 недель стандартной индукционной терапии, или снижение Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) менее чем на 50 % после 6 недель лечения, или персистирующее течение заболевания с сохранением, по крайней мере, одного крупного или трех малых признаков активности после 12 недель терапии [23, 24].

Клинический случай

Больная, 63 года. Из анамнеза известно, что до 2019 года заболевание почек и мочевыводящих путей отрицает. С сентября 2019 года впервые появилась боль и припухание мелких суставов кистей, коленных суставов, отеки голеней и стоп, нарастание общей слабости, полинейропатия нижних конечностей. На амбулаторном этапе в ходе обследования диагностирована анемия легкой степени тяжести, гемоглобин — 110 г/л, также обращало на себя внимание повышение цифр креатинина крови до 160 мкмоль/л, мочевины крови — 9 ммоль/л, в общем анализе мочи: протеинурия до 0,5 г/л, эритроцитурия. Состояние расценено, как проявления железодефицитной анемии. Иницирована терапия препаратами железа. Несмотря на проводимую терапию, пациентка отметила нарастание слабости, отекающего синдрома, появление мелкоочечной сыпи на голенях, изменения цвета мочи по типу «мясных помоев». По результатам лабораторного обследования отмечается отрицательная динамика, в виде снижения уровня гемоглобина до 86 г/л, нарастание уровня азотемии (креатинин крови — 200 мкмоль/л), в анализах мочи нарастание протеинурии до 1 г/л. В связи с резким ухудшением самочувствия 17 декабря 2019 года пациентка экстренно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с жалобами на общую слабость, боли мелких суставах кистей, коленных суставах, отекающий синдром голеней и стоп, прогрессирование мелкоочечной сыпи.

При лабораторном обследовании в анализах крови от 18 декабря 2019 года обращали на себя внимание высокие цифры азотемии: креатинин — 803 мкмоль/л, мочевина — 37,10 ммоль/л; высокая острофазовая активность СРБ — 93,91 мг/л, СОЭ — 76 мм/час. По результатам клинического анализа крови гемоглобин — 66,2 г/л, эритроциты — $2,38 \cdot 10^{12}/л$, МСН — 27,8 pg, лейкоциты — $8,2 \cdot 10^9/л$, лимфоциты — 20 %, тромбоциты —

$304 \cdot 10^9/л$. Общий анализ мочи: протеинурия — 3 г/л, эритроцитурия — сплошь все поля зрения. Суточная потеря белка: 2,07 г/сутки. Иммунология: титр АТ к протеиназе-3 более 200 Ед/мл, АНФ методом нРИФ на Her2 клетках 1:100 гранулярный тип свечения, РФ — 475,50 мЕ/мл. Результаты лабораторных анализов при поступлении представлены в таблице. УЗИ почек, правая: размеры (длина×толщина) 107×48 мм; контуры ровные; паренхима: толщина 14 мм, эхогенность повышена; левая: размеры (длина×толщина) 124×65 мм; контуры неровные; паренхима: толщина 22 мм, эхогенность повышена. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: в центральных отделах обоих легких, преимущественно на уровне верхних долей, средней доли и язычковых сегментов перибронховаскулярно определяются участки интерстициальных изменений по типу «матового стекла», очаг средней интенсивности с неровными контурами в S4 справа до 9 мм. Поражение ЛОР-органов в ходе обследования не выявлено.

Для уточнения объема поражения почек, активности процесса и дальнейшего прогноза принято решение о выполнении нефробиопсии. 20 декабря 2020 года выполнена нефробиопсия левой почки, заключение нефробиопсии: диффузная мембранозная нефропатия с цАНЦА — ассоциированным поражением: диффузное мембранозное поражение, I стадия; циркулярные клеточные полулуния (59 %); выраженный кариорексис и фибриноидный некроз; тотальный острый канальцевый некроз; умеренное тубулоинтерстициальное воспаление; полный гломерулосклероз (41 %); без тубулоинтерстициального фиброза и артериолосклероза. На основании клинической картины и проведенных исследований с учетом международных критериев ГПА ACR/EULAR 2017, патологических изменений по данным МСКТ легких («матовое стекло»), изменений мочевого осадка, данных биопсии почки достоверно установлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом, АНЦА (анти-PR3) позитивный, с поражением почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит), легких (по типу «матового стекла»), периферической нервной системы (полинейропатия нижних конечностей), по классификации ACR/EULAR 10 баллов, по классификации BVAS 35 баллов. Начат курс патогенетической терапии 23 декабря 2019 года, введено ЦФ 400 мг (расчет по СКФ) + метилпреднизолон 1000 мг. Далее введение ЦФ каждые 2 недели. Суммарно выполнено введение ЦФ 1250 мг, метилпреднизолон в/в капельно 2500 мг, в дальнейшем доза глюкокортикостероидов (ГКС) per os 1 мг на 1 кг массы тела, в сутки 60 мг с постепенным

снижением дозировки. На фоне проводимой терапии снижение острофазовых показателей. С учетом прогрессирующего нарастания уровня азотемии, несмотря на проводимую терапию, с 25 декабря 2019 года принято решение о начале заместительной почечной терапии (гемодиализ). С учетом анемии тяжелой степени проводились гемотрансфузии эритроцитарной массы, 2 дозы, без нежелательных

явлений, терапия препаратами эритропоэтина. Уровень гемоглобина удалось скорректировать на уровне 94 г/л. Несмотря на проводимую терапию, функция почек не восстановилась. В междулизные дни сохраняется нарастание азотемии до уровня, требующего проведения сеансов гемодиализа. Также в динамике наблюдалось снижение острофазовой активности (нормализация СРБ, СОЭ), уровня ан-

Таблица. Динамика лабораторных показателей крови и мочи

Показатель	Дата исследования			
	18.12.19	23.12.19	07.01.20	29.01.20
Лабораторные показатели крови				
Креатинин, мкмоль/л	803	820	559	433
Мочевина, ммоль/л	37,1	39,3	30,2	27,2
СРБ, мг/л	93,91	29,6	3,0	5,4
Калий, ммоль/л	6,2	4,9	5,5	4,5
СОЭ, мм/час	53	76	15	10
Гемоглобин, г/л	66,2	92	92	83
Эритроциты, *10 ¹² /л	2,38	3,19	3,2	2,86
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,2	12,9	12,6	10,9
Лимфоциты, %	18,1	9,5	11,8	8,9
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	304	485	305	265
цАНЦА, Ед/мл	200	209	185	91,8
пАНЦА, Ед/мл	1,6	–	–	–
Антитела к двуспиральной ДНК, Ед/мл	5,3	–	–	–
Антитела к базальной мембране клубочков, Ед/мл	3,3	–	–	–
АНФ методом нРИФ на Her2 клетках	1:100 гранулярный тип свечения	–	–	–
Ревматоидный фактор мЕ/мл	475,5	–	–	–
Показатели общего анализа мочи				
Относительная плотность, у.е.	1001	–	–	1015
рН	6,5	–	–	7,5
Белок, г/л	3	–	–	3
Глюкоза г/л	3,9	–	–	1,7
Лейкоциты, в п/зр	4	–	–	3
Эритроциты, в п/зр	Все поля зрения	–	–	60
Цилиндры, в п/зр	1	–	–	–
Суточная потеря белка, г/л	2,07	–	–	0,3

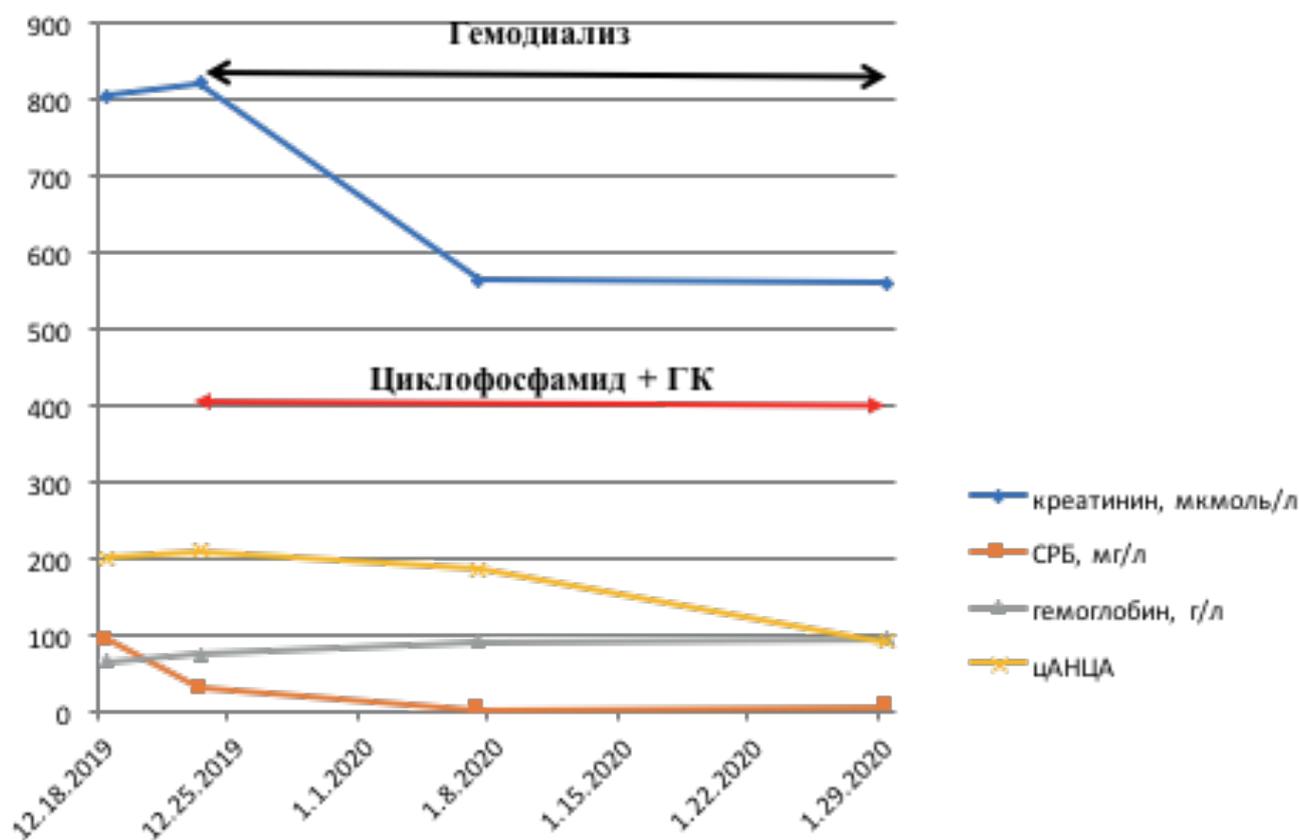


Рис. Динамика лабораторных показателей пациента на фоне терапии ЦФ + ГК

тител к цАНЦА до 91,8. В анализах мочи регресс эритроцитурии, протеинурии. Также на фоне проводимой терапии пациентка отметила купирование суставного, отеочного синдрома. Данных за новые геморрагические высыпания не выявлено. В дальнейшем пациентка продолжила получать сеансы гемодиализа, патогенетическая терапия продолжена (динамика лабораторных показателей пациентки на фоне терапии ЦФ + ГК представлена на рисунке). Пациентка находится под наблюдением нефролога.

У данной пациентки течение болезни было стертым, не имело классического течения, что не дало возможности врачам своевременно выставить диагноз ГПА и начать лечение. Была высокая активность заболевания (ACR/EULAR 10 баллов, по классификации BVAS 35 баллов). Отсутствие эффективности от проводимой терапии свидетельствовало о тяжелом течении заболевания и неблагоприятном прогнозе в отношении функции почек.

Заключение

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) является опасным для жизни аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии. Таким образом, ранняя диагностика заболевания

и быстрое начало лечения, направленное на предупреждение необратимых изменений органов, имеют важное значение. Знание направлений диагностического поиска крайне важно для врачей различного профиля, поскольку ранняя диагностика ГПА и дальнейшее правильное ведение пациентов с этим заболеванием оказывают существенное влияние на его прогноз. Рекомендовано в качестве выбора терапии для индукции ремиссии АНЦА-СВ применение ЦФ или РТМ в комбинации с ГК. Для индукции рекомендовано использование ЦФ + ГКС в качестве поддерживающей терапии РТМ. Также использование РТМ в качестве индукции рекомендовано при неэффективности ЦФ.

В любом случае запоздалое начало патогенетической терапии способствует более тяжелому течению заболевания с высокой клинической активностью, последующему рецидивированию заболевания, а также потери функции органа. В период индукции ремиссии показано применение высоких доз ГКС как важной составляющей терапии. При необходимости проведения программного гемодиализа рекомендовано продолжение курса патогенетической терапии. Более того, при успешном лечении впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Wang JC, Leader BA, Crane RA, et al. Granulomatosis with polyangiitis presenting as facial nerve palsy in a teenager. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2018; 107: 160–163.
2. Fonseca FP, Benites BM, Ferrari Aly, et al. Gingival granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) as a primary manifestation of the disease. *Aust. Dent. J.* 2017; 62(1): 102–106.
3. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018; 32(1): 3–20.
4. Kobayashi S, Fujimoto S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17(5): 611–614.
5. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis. Rheum.* 2013; 65(9): 2457–2468.
6. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12(10): 1680–1691.
7. Mareen P, Van De Walle S, Bernaert P, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and small vessel vasculitis. *Acta. Clin. Belg.* 2003; 58(3): 193–200.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis. Rheum.* 2013; 65(1): 1–11.
9. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29(2): 151–159.
10. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, et al. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv. Ophthalmol.* 2010; 55(5): 429–444.
11. Comarmond C, Sacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(11): 1121–1125.
12. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Summary. Arthritis. Rheum.* 1990; 33(8): 1135–1136.
13. Yoo J, Kim HJ, Ahn SS, et al. The utility of the ACR/EULAR 2017 provisional classification criteria for granulomatosis with polyangiitis in Korean patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 Suppl 111(2): 85–87.
14. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994; 87(11): 671–678.
15. Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, et al. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitis. *Adv. Anat. Pathol.* 2017; 24(4): 226–234.
16. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75(9): 1583–1594.
17. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(3): 211–220.
18. Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(6): 1178–1182.
19. Sauranen J, Salmela A, Kahlos K, et al. The evolving treatment of ANCA-associated vasculitides. *Duodecim.* 2016; 132(16): 1449–1455.
20. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(3): 221–232.
21. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis. Rheumatol.* 2015; 67(6): 1629–1636.
22. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis. Rheum.* 2005; 52(8): 2461–2469.
23. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66(5): 605–617.
24. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham vasculitis activity score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(5): 899–905.

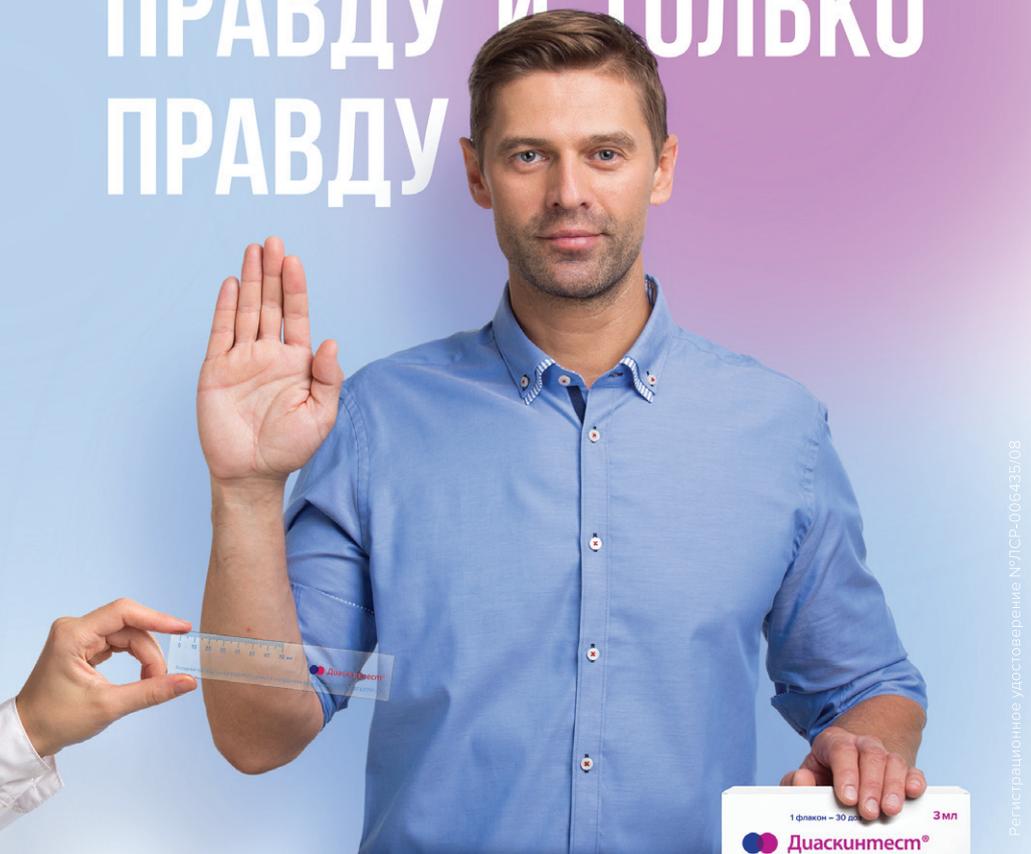
Информация об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна, врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Калединова Яна Сетраковна, клинический ординатор кафедры нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова; Яковенко Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; Артемьев Илья Андреевич, клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Lavrishcheva Iuliia V., Nephrologist, Almazov National Medical Research Centre; Kaledinova Yana S., Clinical Resident, Department of Nephrology and Efferent Therapy, Military Medical Academy named after S.M.Kirov; Yakovenko Aleksandr A., PhD, Associate Professor, Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Artemev Iliia A., Clinical Resident, Department of Therapy, Almazov National Medical Research Centre.

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Регистрационное удостоверение №УЛСР-006435/08



 Generium

 **Диакинест®**

**Высокая точность
диагностики туберкулезной
инфекции¹**

**Входит в обязательные
стандарты диагностики
туберкулеза
у детей с 8 лет²**

**Препарат
не вызывает
ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ
вакцинацией³**

1. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. — N 1. — С.99-103.

2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).

3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диакинест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011 — № 2 — С. 20-24.

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94