

На правах рукописи

Прошин Артем Николаевич

**ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПОДРОСТКОВ
С РАССТРОЙСТВОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
НА ФОНЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ**

3.1.24 Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов-2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Машин Виктор Владимирович**

Официальные оппоненты:

Повереннова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра неврологии и нейрохирургии; заведующая кафедрой;

Карпов Сергей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.066.02 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации www.sgmru.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Музурова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Врачи различных специальностей нередко сталкиваются с проблемой постановки диагноза «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ), поскольку многовариантность клинической картины данной патологии зачастую не позволяет увидеть единую системную патологию за множеством отдельных симптомов. Дисплазия соединительной ткани в настоящее время вызывает все больший интерес ученых-медиков, поскольку данное состояние является фоном для формирования разнообразной полиорганной патологии (Аббакумова Л.Н. и др., 2016; Акатова Е.В. и др., 2019; Арсентьев В.Г. и др., 2019; Ягода А.В., Айрапетян Л.А., 2021).

По мнению ряда исследователей, синдром вегетативной дисфункции (СВД) у пациентов с ДСТ характеризуется более яркой клинической картиной, чем в общей популяции, и является облигатным признаком данной патологии (Тимофеев Е.В. и др., 2019). Расстройства вегетативной нервной системы наблюдаются у пациентов с ДСТ с раннего возраста и нередко становятся основной причиной обращения к врачам (Мартынов А.И., Нечаева Г.И., 2016).

Пациентам с ДСТ свойственно развитие острой цереброваскулярной патологии в более молодом возрасте, чем в общей популяции, что объясняется высокой частотой встречаемости сосудистых аномалий у данной категории пациентов (Петрухин А.С., Бобылова М.Ю., Михайлова С.В., 2015; Пиголкин Ю.И. и др., 2019). В сосудистой системе головного мозга количество вен преобладает над числом артерий. В связи с этим нарушение формирования церебральной венозной системы сопровождается выраженными клиническими проявлениями (Белова Л.А., Машин В.В. и др., 2020). В развитии церебральной венозной дисциркуляции важную роль играют конституциональный и наследственный факторы, влияющие на тонус вен (Стулин И.Д. и др., 2017; Белова Л.А. и др., 2020). Эти данные свидетельствуют о необходимости изучения у пациентов с ДСТ структурных изменений интракраниальных вен и синусов твердой мозговой оболочки, способствующих формированию симптомов церебральной венозной недостаточности (ЦВН) уже в подростковом возрасте.

С учетом того, что клетки крови и кроветворная ткань в процессе эмбриогенеза развиваются из мезенхимы и представляют собой одну из разновидностей соединительной ткани (Пономарёва Д.А. и др., 2014), крайне актуальным является исследование морфофункционального состояния мембран эритроцитов у пациентов с ДСТ и его влияния на формирование ЦВН у подростков.

Степень разработанности темы. В современной научной литературе встречаются сведения о том, что ДСТ характеризуется частым образованием аневризм артерий головного мозга, спонтанной диссекцией церебральных артерий, формированием артериовенозных мальформаций, неклассическими вариантами строения виллизиева круга, уменьшением ширины, патологической извитостью артерий, гипоплазией сосудов, расширением и патологической извитостью вен различного калибра, в связи с чем у данной категории пациентов высок риск развития ишемического и геморрагического инсульта по сравнению с больными соответствующих возрастных групп без ДСТ (Яковлев В.М., 1990; Чухловина М.Л., 2017; Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., 2018). Однако нами не было найдено научных публикаций, где бы описывались нейровизуализационные особенности синусов твердой мозговой оболочки подростков с ДСТ, выявленные с помощью магнитно-резонансной венографии (МРВ).

Известно, что ДСТ характеризуется сниженным содержанием сфингомиелина и холестерина в структуре мембраны эритроцитов, снижением активности натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, что проявляется патологическими изменениями структурно-функционального состояния мембран эритроцитов, которые приводят к нарушению ионного гомеостаза внутри клетки (Иванова И.И. и др., 2022). Кроме того, показано, что при ДСТ нарушается поверхностный микрорельеф мембран эритроцитов периферической крови, что приводит к укорочению срока жизни клетки (Пономарёва Д.А. и др., 2014). Пациентам с ДСТ присуща высокая активность процесса ауторозеткообразования, которая прямо коррелирует со степенью выраженности ДСТ, что свидетельствует о наличии значительного количества эритроцитов с измененными мембранами (Аникин В.В., Беганская Н.С., Андреева Е.В., 2019). Однако на

сегодня у подростков с ДСТ остаются неизученными эластические свойства мембран эритроцитов при помощи атомно-силовой микроскопии (АСМ).

Цель исследования – изучить проявления церебральной венозной недостаточности у подростков с расстройством вегетативной нервной системы на фоне соединительнотканной дисплазии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические проявления, свидетельствующие о церебральной венозной недостаточности, вегетативный статус и психологические особенности у подростков с дисплазией соединительной ткани.

2. При помощи корреляционного и дискриминантного анализов установить взаимосвязь между признаками дисплазии соединительной ткани, проявлениями вегетативной дисфункции и эмоциональными расстройствами.

3. Исследовать нейровизуализационные особенности синусов твердой мозговой оболочки у подростков с соединительнотканной дисплазией при помощи магнитно-резонансной флебографии.

4. Изучить эластические свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией методом атомно-силовой микроскопии.

Научная новизна.

Впервые выявлена статистически значимая большая выраженность клинических проявлений церебральной венозной недостаточности у подростков с ДСТ по сравнению с подростками без данной патологии.

При помощи корреляционного и дискриминантного анализа установлена взаимосвязь между признаками дисплазии соединительной ткани и симптомами вегетативного расстройства, психической и общей астенией, ситуативной и личностной тревожностью, а также склонностью к интроверсии.

Впервые показано, что у пациентов с ДСТ чаще встречаются варианты развития синусов твердой мозговой оболочки, такие как асимметрия и гипоплазия.

Методом АСМ впервые выявлено более высокое значение модуля Юнга мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией, что свидетельствует о наличии особенностей упруго-

вязкостных свойств клеточных мембран эритроцитов: пониженной эластичности и, как следствие, более низкой способности к упругой деформации при прохождении микроциркуляторного кровеносного русла.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Для теории предложен системный подход к изучению церебральной венозной недостаточности на фоне ДСТ, включающий в себя психоневрологическое исследование в сочетании с методами нейровизуализации и АСМ, что позволяет выявить не только клинические проявления данной патологии, но и учитывать эмоциональное состояние, на фоне которого она формируется, а также специфику строения церебральной венозной системы и физиологии мембран эритроцитов.

2. Предложены современные методы статистического анализа, позволяющие выявить у подростков с ДСТ наиболее характерные вегетативные и эмоциональные нарушения, для проведения максимально эффективной психологической и медикаментозной коррекции.

3. В ходе исследования выявлено наличие у подростков с ДСТ симптомов ЦВН, психовегетативных нарушений, асимметрии и гипоплазии поперечных синусов твердой мозговой оболочки, снижения эластичности мембран эритроцитов.

4. Получены данные, которые могут применяться для разработки этиопатогенетической терапии ЦВН и организации эффективных профилактических мероприятий при рассматриваемой патологии.

Методология и методы диссертационного исследования

Обследовано 156 подростков с расстройством вегетативной нервной системы, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия проявлений ДСТ. Подростки прошли неврологическое и патопсихологическое исследование с целью выявления клинических признаков ЦВН, а также особенностей вегетативного и психологического статуса. Для оценки состояния интракраниальных вен применялась магнитно-резонансная ангиография. С целью изучения упруго-вязкостных свойств цитоплазматической мембраны эритроцитов проведена АСМ сухих препаратов нативных эритроцитов периферической крови.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ДСТ симптомы ЦВН встречаются уже в подростковом возрасте.
2. Расстройство вегетативной нервной системы и особенности психологического статуса подростков с ДСТ являются фоновым состоянием для развития ЦВН.
3. Особенности строения церебральных сосудов и реологических свойств крови пациентов с ДСТ – факторы, способствующие раннему возникновению и прогрессированию ЦВН с ее клинической манифестацией в молодом возрасте.

Степень достоверности и апробация результатов работы.

Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена точной постановкой цели и формулировкой задач, значительным количеством наблюдений, определением критериев включения в исследование, а также использованием оборудования, методов диагностики и статистического анализа, соответствующих сформулированным задачам.

Личный вклад автора. Автором сделан литературный обзор по теме диссертационной работы, разработан протокол исследования, определена цель, поставлены задачи, самостоятельно проведены клиническо-неврологическое и нейропсихологическое обследование пациентов, подготовлены препараты нативных эритроцитов. Лично автором сформирована база данных, выполнены статистическая, аналитическая обработка и обобщены полученные результаты. Непосредственное участие автора во всех этапах исследования позволило изложить результаты работы, сформулировать выводы и дать практические рекомендации. Автором подготовлены и оформлены тексты публикаций, диссертации и автореферата.

Апробация работы. Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол от 13.02.2023 № 7).

Материалы диссертации представлены на II межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Ульяновск, 2016); конгрессе UIP

Chaptermeeting: Rome 2016 (Рим, Италия, 2016); 52-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции (Ульяновск, 2017); конференции «Актуальные проблемы неврологии», посвященной 90-летию академика Н.М. Маджидова (Ташкент, Узбекистан, 2018); XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019); 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции (Ульяновск, 2019); Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные исследования в педиатрии» (Санкт-Петербург, 2021).

Внедрение результатов диссертационной работы в практику.

Результаты научного исследования и полученные в ходе его данные используются при составлении учебной программы на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; при подготовке лекций и семинаров для студентов 4 курса медицинского факультета, клинических ординаторов и слушателей факультета постдипломного медицинского образования. Разработанные методики применяются в работе психоневрологического отделения старшего возраста ГУЗ «Детская городская клиническая больница г. Ульяновска».

Структура и объем диссертационной работы.

Диссертация изложена на 110 страницах. Научная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложений, иллюстрирована 20 таблицами, 16 рисунками. Библиографический указатель содержит 128 источников литературы, из которых 82 отечественных, 32 иностранных и 14 собственных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных лиц. В исследовании принимали участие 156 подростков, проходящих лечение в психоневрологическом отделении № 2 ГУЗ «Детская городская клиническая

больница г. Ульяновска» с диагнозом «расстройство вегетативной нервной системы G90.8». В исследование включены 73 мальчика в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,27 \pm 1,53$ года и 83 девочки в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,78 \pm 1,68$ года. В основную группу отобраны 82 подростка с выявленными клиническими признаками вегетативной дисфункции и симптомами ДСТ в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,67 \pm 1,54$ года.

Критерием включения в исследование являлись признаки ДСТ по шкале Л.Н. Абакумовой (2006).

Критерии исключения из исследования: наследственные нарушения соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса – Данлоса и др.); приобретенные деформации опорно-двигательного аппарата; травмы органов опоры и движения в течение последних двух лет, сопровождавшиеся нарушением целостности костной ткани; острые и хронические заболевания внутренних органов; онкологические заболевания; психические заболевания.

Группу сравнения (ГС) составили 74 подростка с проявлениями расстройства вегетативной нервной системы (ВНС) без проявлений соединительнотканной дисплазии в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,57 \pm 1,53$ года.

В группу контроля (ГК) отобраны 30 практически здоровых подростков в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,25 \pm 1,6$ года.

Методы. Подростки были обследованы с целью выявления внешних маркеров ДСТ. Наличие ДСТ оценивали на основании шкалы Л.Н. Абакумовой (2006).

Критериями, свидетельствующими о наличии ЦВН, были определены следующие жалобы: диффузная головная боль, начинающая беспокоить или усиливающаяся во время работы с наклоненной головой, ночного сна, при кашле и напряжении, интенсивность которой снижается во второй половине дня и на фоне динамической физической нагрузки; отечность или пастозность лица и век по утрам; симптомы «тугого воротника», «высокой подушки» и чувство «засыпанности глаз песком»; признаки хронической венозной недостаточности (отечность лица или век, инъектированность склер, видимый венозный рисунок на передней поверхности грудной

клетки и шеи, цианотичность носогубного треугольника); неврологические симптомы церебральной венозной дисциркуляции (гипестезия 1-й или 2-й ветви тройничного нерва, диссоциация коленных и ахилловых рефлексов, снижение корнеальных рефлексов) (Стулин И.Д., 2007; Белова Л.А., Машин В.В. и др., 2015, 2020; Стулин И.Д., 2017).

Степень выраженности вегетативных нарушений подростков с соединительнотканной дисплазией оценивалась при помощи объективной и субъективной вегетативных анкет (Вейн А.М. и др., 2003).

Особенности психологического статуса подростков с вегетативными нарушениями на фоне ДСТ оценивались при помощи таких анкет и опросников, как MFI-20, CES-D, STAI, EPI.

Для оценки состояния интракраниальных вен применялась МРВ. Исследование проводилось на аппарате Siemens Magnetom Symphony с силой поля 1,5 Тесла. Оценивали прямой, верхний сагиттальный, поперечные, сигмовидные венозные синусы. Гипоплазия синуса диагностировалась в случае, когда его диаметр составлял не более 1/3 диаметра одноименного синуса на противоположной стороне (Anderson С.М., Edelman R.R., Turski P.A., 1993). При интерпретации томограмм использовались данные в формате DICOM 3.0. в программе eFilm Workstation 3,4.

С целью исследования состояния цитоплазматической мембраны эритроцитов подростков с ДСТ проведено сканирование сухих препаратов нативных эритроцитов атомно-силовым микроскопом SOLVER P47-Pro фирмы NT-MDT, оснащенный неконтактным кремниевым зондом серии NSG10, высотой 14–26 мкм, жесткостью 3,08–37,6 Н/м, резонансной частотой около 140–390 кГц и радиусом закругления кантилевера 10 нм. В данном исследовании применен колебательный (резонансный) режим сканирования образца с генерируемой частотой 300 кГц. Цифровая обработка результатов проведена с помощью специализированного программного обеспечения для АСМ – Nova V1.1.0.1847.

Полученные результаты подвергались статистическому исследованию при помощи пакета программ Statistica 8.0 (Stat Soft, США) и Microsoft Excel 2010. Точный критерий Фишера и непараметрический U-критерий Манна – Уитни использованы с целью проверки гипотезы о различии выборок пациентов. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

применен в качестве индикатора наличия связи между количественными показателями. Пошаговый дискриминантный анализ с включением выбран для выявления переменных, по которым основная группа отличается от других исследуемых групп, и степени данного отличия. Результаты проведенного исследования представлены в виде n (%), где n – количество человек; медианы 25-го и 75-го перцентиля: $Me [25 \%; 75 \%]$. Отличия между группами принимались за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Значимость малых аномалий развития и их клинических проявлений при диагностике дисплазии соединительной ткани у подростков. Диагностика ДСТ основывается на выявлении и анализе различных малых аномалий развития (МАР) и их клинических проявлений.

В основной группе (ОГ) пациентов количество выявленных МАР и, следовательно, степень выраженности ДСТ превышали данные показатели ГС и ГК ($p < 0,05$). В ГС и ГК встречались единичные МАР, но их количество не превышало 12 баллов по шкале Л.Н. Аббакумовой (2006), что соответствует норме.

Среди *МАР черепа и их клинических проявлений* чаще всего встречались долихоцефалия (79,3 %) и ретрогнатия нижней челюсти (52,4%), причем у 41,5 % пациентов ОГ данные МАР встречались одновременно. У большинства пациентов с ДСТ отмечалось значительное преобладание продольного диаметра мозгового черепа над поперечным, а также изменение лицевых пропорций: смещение нижней челюсти назад относительно верхней за счет уменьшения ее размеров в сагиттальной плоскости, что визуально выглядело как скошенный подбородок и слабо выраженный угол между шеей и подбородком.

Различная патология органов зрения у пациентов с ДСТ встречалась в 82,9 % случаев, в частности, миопия более 3 диоптрий – в 68,3 % случаев. Также для 18,3 % подростков ОГ характерен эпикантус – складка верхнего века у внутреннего угла глаза.

В области носа наибольшую клиническую значимость представляли жалобы на частые носовые кровотечения (64,6 %), беспокоящие пациентов преимущественно в осенне-зимний период, и асимметрия носовой перегородки (41,5 %).

В области ушных раковин у подростков с ДСТ чаще всего наблюдались приросшие мочки (54,9 %). У 40,2 % пациентов ОГ встречались оттопыренные уши.

В полости рта у пациентов с ДСТ наиболее часто встречалась разнообразная патология прорезывания зубов (89,1 %).

Эктодермальные МАР и их клинические проявления. Среди МАР кожных покровов у пациентов с ДСТ самыми частыми были многочисленные пигментные пятна (95,1 %). Многие пациенты с ДСТ имели бледную кожу (87,8 %), что обуславливало выраженный венозный рисунок кожи у 78,1 % и склонность к высокому травматизму кожных покровов с формированием рубчиков у 50 % ОГ. Часто у пациентов с ДСТ (87,8 %) можно было наблюдать телеангиоэктазии, которые в большинстве случаев локализовались на лице и спине. Другими особенностями, характерными для подростков с ДСТ, являлись наличие гиперпигментации кожи над остистыми отростками позвонков (79,3 %), склонность к быстрому формированию «натоптышей» на тыльной поверхности стоп (69,5 %) и кожные стрии (21,9 %).

При рассмотрении *МАР мышечной системы и их клинических проявлений* отмечено, что диффузная мышечная гипотония встречалась у 100 % подростков ОГ, являясь облигатным и клинически наиболее значимым признаком ДСТ. В 52,4 % случаев диагностировался диастаз прямых мышц живота. Пациенты с ДСТ имели астеническое телосложение в 92,7 % случаев.

Малые аномалии развития позвоночника, грудной клетки и их клинические проявления. Среди МАР позвоночника наиболее часто встречались сколиоз позвоночника (92,7 %) и гиперкифоз позвоночника (87,8 %). У половины пациентов ОГ наблюдалась воронкообразная деформация грудной клетки, легкое вдавление на груди – у 30,5 %, плоская грудная клетка – у 18,3 %, килевидная деформация грудной клетки – у 6,1 % пациентов ОГ.

Для пациентов с ДСТ характерно большое разнообразие *МАР конечностей*. Клинический осмотр показал, что наиболее ценным с диагностической точки зрения является синдром гипермобильности суставов (СГМС). Возможность разгибать мизинец кисти более чем на 90° выявлена у 97,6 % пациентов с соединительнотканной дисплазией;

способность прижимать большой палец кисти к предплечью встречалась у 92,7 % подростков ОГ; гипермобильность локтевых суставов также была одним из наиболее распространенных проявлений СГМС и констатировалась в 97,6 % случаев; избыточное разгибание в коленном суставе более 10° наблюдалось у 82,9 % подростков ОГ; дотронуться ладонями до пола, не сгибая колен, удалось 79,3 % пациентов с ДСТ. Пациенты с СГМС предъявляли жалобы на артралгии (95,1 %).

Подростки ОГ отличались непропорционально длинными тонкими конечностями, за счет чего у 87,8 % из них наблюдалось смещение соотношения верхнего сегмента туловища к нижнему в пользу нижнего.

Симптом большого пальца обнаружен у 95,1 % подростков с ДСТ. Симптом запястья выявлен у 96,3 % пациентов ОГ. У 92,7 % встречалась клинодактилия мизинцев.

Плоскостопие – одна из тех МАР нижних конечностей, которая отмечалась практически у всех подростков с ДСТ (97,6 %). У большинства пациентов ОГ плоскостопие было сформировано за счет медиального смещения медиальной лодыжки (92,7 %).

В ГС и ГК МАР встречались значительно реже, чем в ОГ, их количество соответствовало первой степени ДСТ по шкале Л.Н. Абакумовой (2006), что является вариантом нормы.

Анализ клинических проявлений церебральной венозной недостаточности у подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани.

Жалобы на головную боль в ОГ пациентов встречались чаще, чем в ГС и ГК. В свою очередь, ГС также статистически значимо отличалась от ГК по данному показателю. В группе подростков с ДСТ выявлены как диффузная, так и локализованная головная боль, причем оба варианта встречались чаще, чем в двух других группах, но в рамках ОГ преобладали жалобы на головные боли диффузного характера. Локализованная головная боль у пациентов с соединительнотканной дисплазией отмечалась преимущественно в теменно-затылочной области (табл. 1).

Характер головной боли, n (%)

Группа	Головная боль	Характер головной боли	
		диффузная	локализованная
Основная (n = 82)	82 (100,0)*#	60 (73,2)*#	26 (31,7)*#
Сравнения (n = 74)	42 (56,8)#	26 (35,1)	16 (21,6)
Контроля (n = 30)	6 (20,0)	5 (16,7)	1 (3,3)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

У подростков с ДСТ цефалгия возникала или усиливалась во время работы с наклоненной вниз головой значительно чаще, чем у пациентов других групп. Подростки ОГ чаще других отмечали у себя цефалгии, появление которых связано с длительным пребыванием в горизонтальном положении, преимущественно с ночным сном. У пациентов ГС головная боль усиливалась при работе в наклонном положении чаще, чем у пациентов ГК. Также усиление или возникновение головной боли установлено у пациентов ОГ при кашле и напряжении. Выраженность головной боли снижалась во второй половине дня у большего числа пациентов ОГ по сравнению с двумя другими группами. Физическая нагрузка значительно снижала интенсивность головных болей у пациентов ОГ по сравнению с ГК (табл. 2).

Жалобы на головокружение как системного, так и несистемного характера у пациентов ОГ фиксировались чаще, чем у пациентов ГС и ГК, но несистемное головокружение встречалось значительно чаще, чем системное. В большинстве случаев подростки с ДСТ предъявляли жалобы на головокружение, которое воспринималось ими как субъективное ощущение «вращения» внутри головы, неустойчивости при ходьбе, чувство «дурноты». Группа сравнения превосходила ГК по частоте жалоб на несистемное головокружение (табл. 3).

Таблица 2

Динамика головной боли, n (%)

Группа	Появляется или усиливается			Интенсивность уменьшается	
	при наклоне	во сне	при кашле и напряжении	во второй половине дня	после физ. нагрузки
Основная (n = 82)	26 (31,7)*#	30 (36,6)*#	14 (17,1)*#	24 (29,3)*#	8 (9,8)#
Сравнения (n = 74)	12 (16,2)#	8 (10,8)	6 (8,1)	12 (16,2)	10 (13,5)#
Контроля (n = 30)	3 (10,0)	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Таблица 3

Головокружение, n (%)

Группа	Головокружение	Характер головокружения	
		системное	несистемное
Основная (n = 82)	46 (56,1)*#	60 (73,2)*#	26 (31,7)*#
Сравнения (n = 74)	16 (21,6)#	26 (35,1)	16 (21,6)
Контроля (n = 30)	2 (6,7)	5 (16,7)	1 (3,3)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Головокружение становилось более интенсивным при перемене положения тела, поворотах головы и наклоне в ОГ намного чаще, чем в ГС и ГК. Подростки с ДСТ отмечали, что головокружение усиливается, когда во время урока приходится вставать из-за парты и отвечать, стоя у доски, а также при резких поворотах головы и наклонах на уроках физкультуры. В ГС усиление головокружения при перемене положения тела и наклонах встречалось чаще, чем в ГК (табл. 4).

В ОГ чаще, чем в ГС и ГК, встречались жалобы на ощущение «засыпанности глаз песком» и отечность лица при пробуждении, симптомы «тугого» воротника и «высокой» подушки. Группа сравнения превосходила ГК по частоте встречаемости жалоб на дискомфорт в глазах и отечность лица по утрам (табл. 5).

Таблица 4

Динамика головокружения, n (%)

Группа	Появляется или усиливается		
	при перемене положения тела	при поворотах головы	при наклоне
Основная (n = 82)	30 (36,6)*#	12 (14,6)*#	26 (31,7)*#
Сравнения (n = 74)	12 (16,2)#	4 (5,4)	12 (16,2)#
Контроля (n = 30)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Таблица 5

«Венозные» жалобы, n (%)

Группа	Ощущение «засыпанности глаз песком» утром	Отечность или пастозность лица утром	Симптом «тугого» воротника	Симптом «высокой» подушки
Основная (n = 82)	20 (27,1)*#	26 (35,1)*#	24 (29,3)*#	12 (14,6)*#
Сравнения (n = 74)	14 (17,1)#	14 (17,1)#	4 (5,4)	4 (5,4)
Контроля (n = 30)	2 (6,7)	4 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Подростки с ДСТ достоверно чаще, чем пациенты ГС и ГК, отмечали у себя такие симптомы, как инсомния из-за цефалгии и кошмарных снов, шум в ушах, заложенность носа при отсутствии признаков ОРВИ. В ГС чаще, чем в ГК, отмечались жалобы на цефалгии в ночное время, шум в ушах и заложенность носа (табл. 6).

Таблица 6

Инсомния, шум в ушах, чувство заложенности носа, n (%)

Группа	Сон		Шум в ушах	Заложенность носа
	пробуждения из-за цефалгии	ночные кошмары		
Основная (n = 82)	20 (24,4)*#	38 (46,3)*#	36 (43,9)#	31 (37,8)*#
Сравнения (n = 74)	10 (13,5)#	12 (16,2)	30 (40,5)#	23 (31,1)#
Контроля (n = 30)	1 (3,3)	4 (13,3)	1 (3,3)	2 (6,7)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Клинические проявления ЦВН, такие как отечность лица и век, покраснение склер, видимая венозная сеточка на передней поверхности грудной клетки; цианотичность носогубного треугольника, значительно чаще встречались в ОГ пациентов (табл. 7).

Таблица 7

Симптомы ЦВН, n (%)

Группа	Отечность лица	Покраснение склер	Видимая венозная сеть на коже груди / шеи	Цианоз носогубного треугольника
Основная (n = 82)	26 (31,7)*#	14 (17,1)*#	26 (31,7)*#	14 (17,1)*#
Сравнения (n = 74)	6 (8,1)	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)
Контроля (n = 30)	2 (6,7)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

В ОГ пациентов значительно чаще, чем в двух других группах, наблюдаются такие неврологические симптомы ЦВН, как болезненные ощущения при пальпации точек выхода тройничного нерва, гипестезия в зоне иннервации его первой ветви, а также диссоциация коленных и ахилловых рефлексов (табл. 8).

Таблица 8

Неврологические симптомы ЦВН, n (%)

Группа	Низкие корнеальные рефлексы	Боль при пальпации точек выхода <i>n. trigeminus</i> , гипестезия в зоне иннервации первой ветви <i>n. trigeminus</i>	Диссоциация сухожильных рефлексов
Основная (n = 82)	2 (2,4)	10 (12,2)*#	8 (9,8)*#
Сравнения (n = 74)	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)
Контроля (n = 30)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Изучение вегетативного статуса подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани. Опрос пациентов трех групп показал, что субъективные жалобы, свидетельствующие о наличии вегетативного

расстройства, в ОГ встречались чаще, чем в ГС и ГК. Объективный осмотр подростков также выявил преобладание симптомов вегетативного расстройства в ОГ (табл. 9).

Таблица 9

Вегетативный статус, Me (25 %; 75 %) (баллы)

Группа	Субъективная вегетативная анкета	Объективная вегетативная анкета
Основная (n = 82)	24,0 (19,0; 39,0)*#	40,0 (29,0; 56,0)*#
Сравнения (n = 74)	17,5 (9,0; 28,0)	27,0 (16,0; 37,0)
Контроля (n = 30)	16,0 (8,0; 24,0)	23,0 (14,0; 31,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Изучение психологического статуса подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани. Пациенты ОГ характеризовались пониженной активностью (ОГ – 11,0 (9,0; 13,2); ГС – 9,0 (7,0; 12,0)), более значительной физической (ОГ – 11,0 (8,75; 14,0); ГС – 10,0 (8,0; 12,0)) и психической астенией (ОГ – 11,0 (8,0; 15,0); ГС – 9,0 (7,0; 11,0)) по сравнению с ГС и более высоким уровнем общей астении (ОГ – 12,0 (10,0; 15,0); ГК – 9,0 (8,0; 12,0)) в сочетании с низкой мотивацией (ОГ – 9,0 (7,0; 13,0); ГК – 8,0 (5,0; 9,0)) по сравнению с ГК.

Подростки с ДСТ отличались высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности, наличием депрессивных настроений, нейротизмом и склонностью к интроверсии (табл. 10).

Обнаружена умеренная прямая корреляция между степенью ДСТ и выраженностью вегетативных нарушений ($r = 0,483254$, $p < 0,05$) и личностной тревожности ($r = 0,412226$, $p < 0,05$). Отмечена умеренная обратная корреляция между степенью ДСТ и склонностью к интроверсии ($r = -0,473816$, $p < 0,05$). Также выявлена слабая прямая корреляция между степенью ДСТ и пониженной активностью ($r = 0,219562$, $p < 0,05$), физической ($r = 0,288146$, $p < 0,05$) и психической астенией ($r = 0,274032$, $p < 0,05$), уровнем ситуативной тревожности ($r = 0,293795$, $p < 0,05$), выраженностью депрессии ($r = 0,302754$, $p < 0,05$) и нейротизма ($r = 0,291817$, $p < 0,05$).

**Тревожность, депрессия, нейротизм и экстра / интроверсия,
Me (25 %; 75 %) (баллы)**

Шкалы	Основная группа (n = 82)	Группа сравнения (n = 74)	Группа контроля (n = 30)
STAI ситуативная тревожность	45,5 (39,0; 52,0)*#	37,0 (35,0; 42,5)	35,5 (35,0; 36,75)
STAI личностная тревожность	48,0 (42,0; 52,0)*#	39,5 (36,25; 45,0)	40,5 (39,0; 41,75)
CES-D депрессия	17,0 (13,0; 22,0)*#	12,0 (10,0; 15,0)	11,5 (10,0; 13,0)
EPI нейротизм	16,0 (13,0; 17,0)*#	13,0 (10,0; 15,25)	11,0 (6,5; 14,75)
EPI экстра / интроверсия	14,0 (10,5; 17,0)*#	19,0 (16,0; 20,5)	20,0 (16,0; 23,5)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Пошаговый дискриминантный анализ показал, что подростки с ДСТ отличаются от ГС более высоким уровнем психической (F-критерий = 42,77641, $p < 0,05$) и общей астении (F-критерий = 60,03336, $p < 0,05$), выраженностью вегетативных нарушений (F-критерий = 25,39669, $p < 0,05$), повышенной ситуативной (F-критерий = 14,32155, $p < 0,05$) и личностной тревожностью (F-критерий = 14,18730, $p < 0,05$), склонностью к интроверсии (F-критерий = 6,55082, $p < 0,05$).

Строение синусов твердой мозговой оболочки у подростков с ДСТ.
При сравнении показателей МРВ обнаружено, что в ОГ значительно чаще, чем в ГС и ГК, визуализируются асимметрия и гипоплазия синусов твердой мозговой оболочки. В ОГ пациентов чаще встречалась гипоплазия. В ГС анатомические варианты строения синусов встречались чаще, чем симметричное строение данных структур, при этом у большинства пациентов отмечалась асимметрия. У пациентов ОГ гипоплазия поперечных и сигмовидных синусов чаще встречалась слева (табл. 11).

Структура поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки, n (%)

Группа	Асимметрия синусов			Гипоплазия синусов		
	всего	Dex > Sin	Dex < Sin	всего	правых	левых
Основная (n = 82)	26 (31,7)*#	16 (19,5)	10 (12,2)	47 (57,4)*#	19 (23,2)	28 (34,2)"
Сравнения (n = 74)	31 (41,9)	17 (23,0)	14 (18,9)	17 (23,0)	7 (9,5)	10 (13,5)
Контроля (n = 30)	13 (43,3)	8 (26,6)	5 (16,7)	5 (16,7)	2 (6,7)	3 (10,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК; " – $p < 0,05$ – статистически значимые различия с противоположной стороной в рамках одной группы.

Эластические свойства цитоплазматических мембран эритроцитов. Сравнительный анализ значений модуля Юнга эритроцитов, параметра, характеризующего способность мембран эритроцитов сопротивляться растяжению и сжатию при упругой деформации, выявил, что этот показатель в ОГ выше по сравнению с двумя другими группами, что свидетельствует о пониженной эластичности и вязкости и, следовательно, более низкой способности эритроцитов к упругой деформации.

Модуль Юнга поверхности цитоплазматической мембраны эритроцитов пациентов с соединительнотканной дисплазией выше, чем в двух других группах, причем данная особенность подтверждается как при исследовании периферической части клеточной мембраны, так и при сканировании ее центрального углубления. В трех изучаемых группах подростков значение модуля продольной упругости периферической части клеточной мембраны эритроцитов было выше, чем в области ее центрального углубления (табл. 12).

**Эластические свойства цитоплазматических мембран эритроцитов, Me
(25 %; 75 %) (MPa)**

Группа	Поверхность мембраны эритроцита	Периферическая часть мембраны эритроцита	Центральное углубление мембраны эритроцита
Основная (n = 82)	176,08 (148,15; 197,61)*#	185,01 (149,66; 197,71)*#"	173,02 (145,37; 196,07)*#
Сравнения (n = 74)	115,58 (106,89; 127,22)	118,55 (106,14; 134,23)"	113,23 (107,46; 121,33)
Контроля (n = 30)	118,20 (108,39; 126,43)	123,07 (114,68; 129,36)"	114,14 (108,07; 119,93)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК; " – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие периферической и центральной частей мембраны эритроцита.

Корреляционный анализ степени соединительнотканной дисплазии и значения модуля Юнга цитоплазматических мембран эритроцитов ОГ пациентов выявил статистически подтвержденную умеренную прямую корреляцию данных параметров ($r = 0,6$, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ:

1. У подростков с дисплазией соединительной ткани выявлены клинические проявления церебральной венозной недостаточности: «венозная» головная боль (73,2 %), отечность лица после ночного сна (35,1 %), венозная сеточка на передней поверхности грудной клетки и шеи (31,7 %), симптом «тугого воротника» (29,3 %), ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы (27,1 %), гиперемия склер (17,1 %), цианотичность носогубного треугольника (17,1 %), симптом «высокой подушки» (14,6 %), гипестезия 1-й или 2-й ветви тройничного нерва (12,2 %), снижение корнеальных рефлексов (2,4 %), диссоциация коленных и ахилловых рефлексов (2,4 %). У подростков с соединительнотканной дисплазией клинические проявления расстройства вегетативной нервной системы были более выраженными, что подтверждалось данными

субъективной и объективной вегетативных анкет. Для пациентов с соединительнотканной дисплазией характерны общая и психическая астения, низкая мотивация к учебной деятельности, высокая ситуативная и личностная тревожность, депрессивные черты характера и склонность к интроверсии.

2. По данным корреляционного и дискриминантного анализов, расстройства вегетативной нервной системы, личностная тревожность и склонность к интроверсии являются более характерными для подростков с дисплазией соединительной ткани, чем для их здоровых сверстников.

3. У большинства подростков с соединительнотканной дисплазией отмечается наличие вариантов развития поперечных и сигмовидных синусов твердой оболочки (99 %). Гипоплазия синусов встречается статистически значимо чаще (57 %), чем асимметрия данных структур (32 %).

4. У пациентов с соединительнотканной дисплазией наблюдалось более высокое значение модуля продольной упругости Юнга цитоплазматической мембраны эритроцитов, свидетельствующее о нарушении ее структурно-функционального состояния, которое проявляется ухудшением способности эритроцитов упруго деформироваться при продвижении через капиллярное русло.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Рекомендовано обращать пристальное внимание на подростков, страдающих дисплазией соединительной ткани, с целью профилактики и своевременной коррекции проявлений психовегетативного расстройства, которые становятся неблагоприятным фоном для ранней манифестации симптомов церебральной венозной недостаточности.

2. При наличии симптомов церебральной венозной недостаточности у подростков с дисплазией соединительной ткани рекомендовано проведение магнитно-резонансной ангиографии с целью исключения аномалий и вариантов строения интракраниальных вен как факторов, способствующих развитию цереброваскулярной патологии в молодом возрасте.

3. Следует применять метод атомно-силовой микроскопии эритроцитов подростков с дисплазией соединительной ткани в клинической практике с целью исследования особенностей микроциркуляции и более полного понимания природы развития нарушений мозгового кровообращения у данной категории пациентов, что в дальнейшем позволит разработать новые методы своевременной профилактики и лечения цереброваскулярной патологии у лиц молодого возраста.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изучение воздействия препарата вазонит на структурно-функциональное состояние цитоплазматической мембраны эритроцитов больных с ишемическим инсультом методом атомно-силовой микроскопии *in vitro* / Л. А. Белова, В. В. Машин, А. Н. Прошин, Б. Б. Костишко // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова**. – 2015. – № 3. – С. 83–85.

2. Клинико-неврологическая и патопсихологическая характеристика подростков с соединительнотканной дисплазией / В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин, И. А. Абдулаев, Т. М. Бергельсон, И. Р. Бахтогаримов, И. Б. Костишко // **Материалы II межрегион. конф. кардиологов и терапевтов**. – Ульяновск, 2016. – С. 100–101.

3. Психовегетативный статус у подростков с дисплазией соединительной ткани / В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова: материалы XI Всерос. съезда неврологов и IV конгресса Нац. ассоциации по борьбе с инсультом**. – СПб., 2019. – Т. 119, № 5–2. – С. 113.

4. Симптомы церебральной венозной недостаточности у подростков с дисплазией соединительной ткани / В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова: материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Нац. ассоциации по борьбе с инсультом**. – СПб., 2019. – Т. 119, № 5–2. – С. 112.

5. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов у подростков с дисплазией соединительной ткани / В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин // **Журнал неврологии и**

психиатрии им. С. С. Корсакова: материалы XI Всерос. съезда неврологов и IV конгресса Нац. ассоциации по борьбе с инсультом. – СПб., 2019. – Т. 119, № 5–2. – С. 113–114.

6. Структура интракраниальных сосудов и эластические свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией / В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин, Б. Б. Костишко, И. Б. Костишко, Х. Р. Мурадханова, И. А. Абдулаев, Т. М. Бергельсон // Материалы II межрегион. конф. кардиологов и терапевтов. – Ульяновск, 2016. – С. 101.

7. Вегетативный статус и психологическая характеристика подростков с дисплазией соединительной ткани / А. Н. Прошин, В. О. Гурбанов // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов: материалы 52-й межрегион. науч.-практ. мед. конф. – Ульяновск, 2019. – С. 298–299.

8. Особенности интракраниальных вен и структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов у подростков с дисплазией соединительной ткани / А. Н. Прошин, В. О. Гурбанов // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов: материалы 52-й межрегион. науч.-практ. мед. конференции. – Ульяновск, 2019. – С. 299–301.

9. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией / А. Н. Прошин, В. В. Машин, Л. А. Белова, Д. В. Белов // **Ульяновский медико-биологический журнал.** – 2021. – № 3. – С. 47–60.

10. Симптомы нарушения церебральной венозной гемодинамики у подростков с соединительнотканной дисплазией / А. Н. Прошин, В. В. Машин, Л. А. Белова, Д. В. Белов // **Ульяновский медико-биологический журнал.** – 2022. – № 1. – С. 6–17.

11. Структура синусов твердой мозговой оболочки и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов у подростков с соединительнотканной дисплазией / А. Н. Прошин, В. В. Машин, Л. А. Белова // *Forcipe.* – 2021. – Т. 4, № S2. – С. 122.

12. Церебральная венозная недостаточность у подростков с соединительнотканной дисплазией / А. Н. Прошин, В. В. Машин, Л. А. Белова, Д. В. Белов // *Неврология: конф. «Актуальные проблемы*

неврологии», посвященная 90-летию академика Н. М. Маджидова. – Ташкент, 2019. – С. 145.

13. Церебральная венозная недостаточность у подростков с дисплазией соединительной ткани / А. Н. Прошин, В. О. Гурбанов // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов: материалы 52-й межрегион. науч.-практ. мед. конф. – Ульяновск, 2019. – С. 301–303.

14. Clinical manifestations of cerebral venous insufficiency in children with connective tissue dysplasia / V. Mashin, L. Belova, A. Proshin, B. Kostishko, N. Belova, I. Abdulaev, T. Bergelson, A. Sologub, A. Korolyova, J. Antokhina, I. Kostishko, K. Muradhanova, R. Shagimuratova, A. Valeeva // International Angiology. – 2016. – Vol. 35, № 2 Suppl. 1. – P. 94–95.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСМ – атомно-силовая микроскопия

ВНС – вегетативная нервная система

ГК – группа контроля

ГС – группа сравнения

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

МАР – малые аномалии развития

МРВ – магнитно-резонансная венография

ОГ – основная группа

СВД – синдром вегетативной дисфункции

СГМС – синдром гипермобильности суставов

ЦВН – церебральная венозная недостаточность

Научное издание

Прошин Артем Николаевич

**ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПОДРОСТКОВ
С РАССТРОЙСТВОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
НА ФОНЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № /

Отпечатано с оригинал-макета в Издательском центре
Ульяновского государственного университета
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42