Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Республиканский научно-практический центр  
неврологии и нейрохирургии

Актуальные проблемы  
неврологии и нейрохирургии

Рецензируемый сборник научных трудов  
Основан в 1999 г.

ВЫПУСК 20

Под редакцией доктора медицинских наук,  
профессора С.А. Лихачева

Минск  
«Профессиональные издания»  
2017

УДК [616.8 + 616.8-089] (082)

В сборнике представлены результаты клинических, электрофизических, патоморфологических исследований сосудистых, опухолевых, демиелини­зирующих, дегенеративных и других заболеваний нервной системы. Работы посвящены применению современных методов диагностики и профилакти­ки, а также разработке новых способов консервативного и хирургического лечения.

Рецензируемый ежегодник предназначен для неврологов, нейрохирургов и врачей смежных специальностей.

**Редакционная коллегия:** д-р мед. наук Р.Р. Сидорович (гл. ред.), д-р мед. наук, проф. С.А. Лихачев (гл. ред.), д-р мед. наук, член-корр. НАН Беларуси Ю.Г. Шанько, д-р мед. наук, акад. НАН Беларуси А.Ф. Смеянович, д-р мед. наук, проф. Н.И. Нечипуренко, д-р мед. наук, проф. Е.А. Короткевич, доц. биол. наук, проф. Э.П. Титовец, канд. мед. наук, доц. А.В. Астапенко, канд. биол. наук, доц. Л.П. Пархач, канд. мед. наук, И.В. Плешко, доц. мед. наук, В.И. Ходулев.

Сборник включен ВАК Республики Беларусь в перечень научных изданий  
для опубликования результатов диссертационных исследований.

© РНПЦ неврологии и нейрохирургии, 2017

© Оформление. УП «Профессиональные издания», 2017

*Лихачёв С.А., Астапенко А.В., Галиевская О.В., Пригарина Е.А., Ващилин В.В.*

[Синдром Эйди в клинической картине хронической воспалительной полиневропатии. Описание клинического случая 6](#bookmark4)

*Козич П.В., Дзядзько А.М., Пархач Л.П.*

[Патогенез повреждения головного мозга и перспективы нейропротекции с учетом роли аквапоринов 14](#bookmark8)

*Борисенко А.В.*

К вопросу об эффективности мануальной терапии у пациентов

с рефлекторными синдромами шейного остеохондроза

и вестибулярной дисфункцией 24

*Сидорович Р.Р., Смеянович А.Ф., Головко А.М., Борисейко А.В.*

[К вопросу о хирургическом лечении пациентов с опухолями спинного мозга 31](#bookmark14)

*Смеянович А.Ф., Сидорович Р.Р., Головко А.М. , Чапко И.Я.,*

*Карпенко Е.А., Борисейко А.В.*

[Лечение пациентов с интрамедуллярными опухолями спинного мозга 38](#bookmark18)

*Григорьева И.В.*

[Психотерапия в процессе дестигматизации пациентов с эпилепсией 46](#bookmark22)

*Юрченко С.М., Свечников И.В.*

[Малотравматичная транспедикулярная фиксация позвоночника при повреждениях грудного и поясничного отделов 49](#bookmark26)

*Егорова З.В., Сацкевич Д.Г.* Кокцигодиния: этиология и патогенез 53

*Лихачёв С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л.*

[Основные немедикаментозные способы преодоления фармакорезистентной эпилепсии (обзор литературы) 56](#bookmark34)

*Куликова С.Л., Лихачёв С.А.*

[Моногенные эпилепсии и эпилептические энцефалопатии 64](#bookmark38)

*Жукова Т.В., Смеянович А.Ф., Безубик С.Д., Кузнецов Я.О.*

[Механизмы роста глиальных опухолей и их влияние на клиническое течение 72](#bookmark42)

*Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Змачинская О.Л.,*

*Пашковская И.Д., Василевская Л.А., Сельский М.С., Рубахов А.М.*

[Алгоритм обследования пациентов с эпилептическими приступами при аневризмах сосудов головного мозга 79](#bookmark46)

*Марьенко И.П., Ровбуть С.М., Лихачёв С.А.*

Возможные патофизиологические механизмы

мигрень-ассоциированного головокружения: анализ собственных наблюдений 89

*Ашуров Р.Г., Антоненко А.И., Науменко Д.В., Забродец Г.В.,*

*Змачинская О.Л., Копать А.А.*

[Диффузионно-тензорная трактография и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг в хирургии глиом головного мозга 98](#bookmark54)

*Анацкая Л.Н., Свинковская Т.В., Забаровский В.К.*

Изменения вызванной биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с рецидивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями и их коррекция нейромодуляторными техниками мануальной терапии 104

*Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Пашковская И.Д.,*

*Зобнина Г.В., Матусевич Л.И.*

Коррекция клинико-метаболических нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга при комплексном лечении с применением электрофореза милдроната 116

*Веевник Е.В., Лихачёв С.А., Дымковская М.Н.,*

*Наумовская Н.А., Стаценко Е.В.*

[Нарушения психических функций при эпилепсии 127](#bookmark62)

*Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Лихачёв С.А.*

[Нейрофизиологическая характеристика верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе 140](#bookmark66)

*Жукова Т.В., Смеянович А.Ф., Безубик С.Д., Смеянович В.А.*

[Особенности клинико-морфологической диагностики опухолей центральной нервной системы 147](#bookmark70)

*Лихачёв С.А., Усова Н.Н.* Патофизиологические механизмы боли 158

*Рубахов А.М., Сидорович Р.Р., Змачинская О.Л., Станкевич С.К.*

Роль некоторых маркеров дисфункции эндотелия в диагностике и предикции осложнений у пациентов с аневризмами сосудов головного мозга 178

*Павловская Т.С., Сидорович Э.К., Черненко Н.И., Астапенко А.В.*

Состояние церебральной гемодинамики у пациентов с хроническим ишемическим нарушением мозгового кровообращения при артериальной гипертензии

с учетом наличия когнитивного расстройства 184

*Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Пашковская И.Д.,*

*Василевская Л.А., Змачинская О.Л.*

Характер клинико-функциональных и биохимических изменений у пациентов с эпилептическими приступами при неразорвавшихся артериальных аневризмах до и после лечения 196

*Станкевич С.К., Шанько Ю.Г., Смеянович А.Ф.,*

*Журавлев В.А., Рубахов А.М.* Эндоскопическая хирургия базальных ликворных фистул 210

*Лихачёв С.А., Буняк А.Г.*

Изменения показателей качества жизни и оценки повседневной активности у пациентов с болезнью Паркинсона в период глубокой стимуляции мозга 216

*Кубраков К.М., Семенов В.М.*

Обоснование применения бета-лактамных антибиотиков при бактериальных менингоэнцефалитах

тест-системой «БиоЛактам» 223

*Рыбакова В.Д., Лихачёв С.А., Смеянович А.Ф., Родич А.В., Щемелев А.В., Свинковская Т.В., Науменко Д.В., Галиевкая О.В., Забродец Г.В., Сусленков П.А.*

Эпилепсия, обусловленная церебральными

кавернозными мальформациями: собственные наблюдения 230

УДК 616.833-002

Лихачёв С.А., Астапенко А.В., Галиевская О.В., Пригарина Е.А., Ващилин В.В. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Синдром Эйди в клинической картине хронической воспалительной полиневропатии. Описание клинического случая

**Введение.** Синдром Эйди является редко встречаемой патологией, эти­ология и патогенез которой до настоящего времени недостаточно изучены. В большинстве случаев этиологический момент выяснить не удается, и синдром Эйди рассматривается как идиопатическое заболевание. Предполагаемый па­тогенез заболевания синдрома Эйди - инфекционно-токсическая или аутоим­мунная природа, локальная демиелинизация парасимпатических волокон, ин­нервирующих внутренние глазные мышцы. Возможная причина синдрома Эйди может быть связана с поражением реснитчатого ганглия и нарушением целост­ности миелина в коротких реснитчатых нервах, в результате чего происходит денервация реснитчатой мышцы и сфинктера. Таким образом, сразу становятся невозможными аккомодация и сужение зрачка. Нейроны, иннервирующие ци­лиарную мышцу, регенерируют и реиннервируют цилиарную мышцу, но, кроме того, развиваются коллатерали для аберрантной реиннервации сфинктера. Ак­комодация улучшается, и тоническое сужение зрачка сопровождается аккомо­дацией (содружественное напряжение). Также есть мнение, что синдром Эйди наследуется по аутосомно-доминантному типу. Таким образом, оценка каждого случая синдрома Эйди представляет клинический интерес.

**Цель исследования.** Провести анализ клинического случая атипичной формы хронической воспалительной полиневропатии в сочетании с синдро­мом Эйди в связи с редкостью патологии, особенностями клинической кар­тины, а также проанализировать общность патогенезов данных заболеваний.

**Материалы и методы.** Данные клинического исследования, лаборатор­ных и инструментальных методов диагностики, литературные источники.

**Результаты и обсуждение.** Пациент А., 65 лет, пенсионер, поступил в не­врологическое отделение ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» в июле 2017 г. с жалобами на слабость, онемение в нижних конечностях, тянущие боли в бедрах при движении (в покое не беспокоят), похудение ног, необходи­мость натуживаться при мочеиспускании, покраснение стоп при вертикализа- ции, болезненные подергивания мышц левой ноги в покое, осиплость голоса, покашливание без причины, периодическую икоту, разную ширину зрачков, асимметрию лица слева, онемение нижней губы и кончика языка, слабость мышц спины.

Анамнез заболевания: считает себя больным с ноября 2014 г., когда впервые появился эпизод преходящей слабости в правой ноге с падением. В дальнейшем было несколько схожих эпизодов падения. Стационарное ле­чение в ГУ «РНПЦ травматологии и ортопедии», установлен диагноз: деге­неративно-дистрофическое поражение поясничного отдела позвоночника, декомпенсированный полисегментарный стеноз на уровне LIII-LIV, LIV-LV позвонков, синдром вертеброгенной миелопатии. Состояние после опера­ции (01.06.2015 - задне-боковая декомпрессия корешков спинного мозга на уровне L3-L5, задний спондилодез LIII-LIV-LV ТПФ с аутотрансплантатом). По­сле операции отметил неприятные ощущения в бедрах, мозаичное онемение в ногах. Прошел курс реабилитации. Существенного эффекта от оператив­ного лечения не отмечал. Отметил начинающуюся атрофию правого бедра. В дальнейшем проходил реабилитацию в 11-й ГКБ, где, со слов, передвигался по коридору при помощи трости, выходил на улицу, водил машину. В 2016 г. во время визитов в поликлинику мог подняться на 3-й этаж. Осенью 2016 г. отметил онемение кончика языка, которое в дальнейшем распространилось на нижнюю губу и подбородок, тогда же появилась разница ширины зрачков, постепенно развилась асимметрия лица. С зимы 2016-2017 гг. отметил необ­ходимость натуживания при мочеиспускании, с января - нарастание слабости в ногах. В феврале 2017 г. был госпитализирован на стационарное лечение в 1-ю ГКБ по поводу фибрилляции предсердий. Была выполнена абляция истмуса правого предсердия с восстановлением ритма. После стационарного лече­ния направлен на плановую реабилитацию в 11-ю ГКБ. Выполнена ЭМГ (июнь 2017 г.): ЭМГ-признаки поражения передне-роговых структур на уровне L3-S2 сегментов спинного мозга с грубыми денервационными изменениями в мыш­цах и разгибателях стоп (биоэлектрическое молчание). ЭМГ-признаки заинте­ресованности обоих С7 корешков без существенного нарушения их функции.



Рис. 1. Мидриаз справа

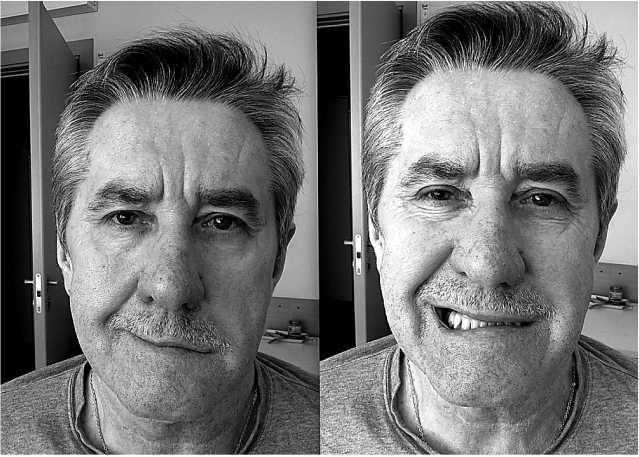


Рис. 2. Асимметрия лицевой мускулатуры

МРТ головного мозга (июнь 2017 г.): картина умеренных диффузно-атрофиче­ских изменений головного мозга с наличием очагов глиоза (сосудистого гене­за). Локально кистоподобно расширен до 7,5 мм височный рог левого боково­го желудочка без перифокального отека. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (март 2017 г.): состояние после оперативного лечения. Призна­ки дегенеративно-дистрофических изменений в пояснично-крестцовом отде­ле позвоночника, псевдоспондилолистез LIV, LV. Без динамики по сравнению с данными от августа 2016 г. МРТ грудного отдела позвоночника (апрель 2017 г.): признаки дегенеративно-дистрофических изменений в грудном отделе по­звоночника. Направлен в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» для уточне­ния диагноза и тактики лечения.

Анамнез жизни не отягощен.

Неврологический статус: ориентирован, адекватен. Память и критика со­хранены. Зрачки: мидриаз справа, прямая и содружественная реакция зрач­ков на свет справа отсутствует. Движение глазных яблок в полном объеме. По­ложительный симптом ресниц больше выражен справа. Носогубная складка сглажена слева. Язык по средней линии. Фасцикуляций, атрофий языка не вы­явлено. Глоточный рефлекс низкий. Мягкое небо подвижно, по средней ли­нии. Рефлексов орального автоматизма нет. Мышечный тонус в руках не из­менен, в ногах - гипотония. Диффузная гипотрофия. Сила в руках достаточная, в ногах: проксимально - поднимает левую ногу на 70 градусов, не удерживает, 3 балла, справа проксимально - 1 балл, дистально слева сгибание - 0 баллов, разгибание - 2 балла, справа сгибание стопы - 2 балла, разгибание 3,5-4 бал­ла. Сухожильно-периостальные рефлексы: с верхних конечностей низкие, равновеликие; с нижних конечностей - арефлексия. Подошвенные рефлексы не вызываются. Патологических стопных знаков нет. Симптомы натяжения отрицательные. Болевая гипестезия от уровня коленных суставов. Сустав­но-мышечное чувство сохранено. Диффузный гипергидроз. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Коленно-пяточную пробу выполнить невозможно в связи с наличием у пациента вялого нижнего парапареза. Пере­двигается при помощи костылей медленно, преимущественно в инвалидном кресле.

Результаты обследований. МРТ головного мозга: в полушариях головного мозга выявлены очаги, гиперинтенсивные на Т2ВИ и на Flair (вероятно, сосу­дистого генеза). Кора и белое вещество головного мозга и мозжечка сформи­рованы правильно, дифференциация их сохранена. В базальных отделах ле­вой височной доли - нейроглиальная киста 7x13 мм. Отмечается умеренное расширение периваскулярных пространств Вирхова - Робина. Срединные структуры мозга не смещены. Боковые желудочки, кортикальные борозды полушарий мозга не расширены. III-IV желудочки мозга расположены по сре­динной линии, обычной формы. Базальные цистерны не компремированы. Полость турецкого седла не расширена. Гипофиз обычных размеров и формы. Параселлярные структуры: хиазма, сифоны внутренних сонных артерий, ка­вернозные синусы, супраселлярная цистерна не изменены. Мостомозжечко­вые углы свободны, внутренние слуховые проходы не расширены, преддвер­но-улитковые и лицевые нервы без особенностей. Краниовертебральный переход не изменен. Миндалины мозжечка расположены обычно. Снижение воздушности ячеек сосцевидного отростка справа. При проведении диффу­зионно-взвешенной томографии участков ограничения диффузии в веществе мозга не выявлено. Заключение: мультифокальные изменения головного моз­га (вероятно, сосудистого генеза). МРТ шейного отдела позвоночника: кост­но-деструктивных изменений на исследуемом уровне не выявлено. Шейный лордоз сглажен. Высота и интенсивность сигнала межпозвонковых дисков на уровне CIV-CV, CV-CVI-CVII позвонков снижены. Отмечается субхондральный склероз тел позвонков, краевые костные разрастания. Диффузная протрузия межпозвонковых дисков на уровне CV-CVI-CVII позвонков до 3 мм. Признаков нарушения ликвородинамики не отмечается. Релаксационные характеристи­ки спинного мозга не изменены. Сагиттальный размер позвоночного канала на уровне CV позвонка 13 мм.

Заключение: остеохондроз шейного отдела позвоночника. КТ пояснично­крестцового отдела позвоночника: состояние после оперативного лечения, стабилизирующая металлоконструкция на уровне LIII-LV позвонков, дающая артефакты. Винты располагаются в ножках дуг и телах позвонков. Опреде­ляется антелистез LII позвонка на 2,5 мм, LIII позвонка на 5 мм, ретролистез LIV позвонка на 4 мм. В телах LIV и LV позвонков определяются гемангиомы размерами 15x23 мм и 17x18 мм. В сегменте LV-SI отмечаются признаки ан- килозирования суставной щели межпозвонкового диска. Определяется суб­хондральный склероз, краевые костные разрастания тел позвонков LII-SI. В межпозвонковых сочленениях выраженный остеоартроз с признаками ан- килозирования. Снижена высота межпозвонковых дисков на уровне LIII-SI позвонков. Сагиттальный размер позвоночного канала на уровне LIII-LV по­звонков до 13-14 мм. В сегменте LV-SI отмечается сужение межпозвонковых отверстий на 1/3-1/2 за счет остеоартроза. Заключение: состояние после оперативного вмешательства. КТ-картина дегенеративно-дистрофических из­менений в поясничном отделе позвоночника, псевдоспондилолистез на уров­не LII, LIII, LIV позвонков. КТ органов грудной клетки: форма грудной клетки обычная. Объем легких сохранен; легочные поля симметричные. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Бронхо-сосудистый рису­нок не изменен. Средостение структурно, не смещено. Трахея без особенно­стей. Бронхи 1-3-го порядка проходимы, не деформированы. Сердце обычно расположено; конфигурация его не изменена. Камеры сердца нормальных размеров. Грудной отдел аорты не изменен. Диафрагма расположена обыч­но, контуры ее ровные, четкие. Плевральные полости без особенностей. Лимфатические узлы не увеличены. Мягкие ткани, костные структуры груд­ной клетки не изменены. В перинефральной клетчатке левой почки мелкие обызвествления, клетчатка инфильтрирована. УЗИ мышц: исследованы мыш­цы нижних конечностей - фасцикуляции не определяются, мышечные тка­ни правого бедра эхогенны, асимметрия обеих бедер, оживлены слева. УЗИ мягких тканей, нервных стволов: нервы нижних конечностей не утолщены, с четким контуром, структура сохранена - нервы эхографически не изменены. Определяются признаки гипотрофии мышц нижних конечностей, выражен­ные неравномерно: на правом бедре преимущественно в передней области, на левом - преимущественно в задней области, на голенях - больше слева. В мышцах с относительно сохранной структурой определяются фасцикуляции умеренной частоты. Также редкие фасцикуляции выявлены в прямых мышцах живота. УЗИ сердца: заключение: аорта: уплотнена, не расширена. Аортальный клапан: фиброз створок, регургитация 1-й степени. Левый желудочек: не расширен, гипертрофия миокарда ЛЖ, зоны нарушения локальной сокра­тимости миокарда не выявлены, нарушение диастолической функции по 1-му типу, сократительная способность миокарда в покое не нарушена (фракция выброса 63%). Левое предсердие: не расширено. Митральный клапан: фиброз створок, регургитация 1-й степени. Правый желудочек: не расширен. Правое предсердие: не расширено. УЗИ вен нижних конечностей: сегментарное рас­ширение подкожных вен бассейна правой БПВ, левой МПВ, недостаточность перфорантов голеней. Эхографические признаки стенозирующего атероскле­ротического поражения артерий нижних конечностей, умеренный дефицит кровотока на уровне левой стопы. УЗИ мочевого пузыря: остаточная моча - объем равен 700 мл. Ультразвуковые показания хронической задержки мочи. Состояние после аденомэктомии. Рецидив ДГПЖ. Хронический простатит. Окулист: паралитический мидриаз OD (синдром Эйди справа). Гиперметропия средней степени OU. Сложный гиперметропический астигматизм OD. После­операционное облаковидное помутнение роговицы OD. Уролог: ДГПЖ, опера­тивное лечение по поводу аденомы ПЖ в 2013 г. Хроническая задержка мочи. Терапевт: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. АГ 2, риск 4. Н1. Фибрилляция предсердий, персистиру­ющая форма (абляция истмуса правого предсердия в феврале 2017 г.). ЭНМГ: ЭМГ-признаки поражения передне-роговых структур на уровне LIII-SII сегмен­тов спинного мозга с грубыми денервационными изменениями в мышцах - сгибателях и разгибателях стоп (биоэлектрическое молчание). ЭМГ-признаки заинтересованности обоих С7 корешков без существенного нарушения их функции. Ликвор: общий белок - 1,6, глюкоза - 3,2, цитоз - 7/3, лимфоциты - 6, нейтрофилы - 1. Анализ крови на ВИЧ: отрицательный. Анализ крови на гепа­тит В и С: отрицательный. МРП: отрицательная. ПСА: 2,37 (норма). Биохимиче­ский анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи патологий не выявили.

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объ­ективного осмотра выставлен диагноз: хроническая воспалительная поли­невропатия, аксональный вариант с наличием синдрома Эйди, выраженным вялым нижним парапарезом. Диагноз установлен консилиумом сотрудни­ков ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохиругии»: С.А. Лихачевым, А.В. Астапенко, В.В. Ващилиным, Е.Л. Осос, О.В. Галиевской, Е.А. Пригариной.

Проведено лечение: иммуноглобулин (Привиген) в дозе 2 г/кг массы тела внутривенно капельно на курс лечения. На фоне лечения субъективно от­метил улучшение: уменьшилась асимметрия носогубных складок, голос стал звучным, появилась чувствительность нижней губы и кончика языка. В невро­логическом статусе сохранен паралитический мидриаз справа, выраженный нижний вялый парапарез.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) встречается с частотой 1-2 случая на 100 000 населения, у мужчин не­сколько чаще, чем у женщин, и является причиной полиневропатий в 5% слу­чаев. Основным клиническим симптомокомплексом ХВДП является моторная и сенсорная дисфункции более чем в одной конечности, вызывающие значи­тельное ограничение функции рук или ног, нарастающие (сохраняющиеся) в течение не менее 2 месяцев.

ХВДП представляет гетерогенную группу хронических аутоиммунных по­линевропатий, среди которой существует ряд атипичных форм. В клиниче­ской картине может наблюдаться поражение черепных нервов (чаще всего лицевого и глазодвигательного). Бульбарный синдром, слабость дыхательной мускулатуры, дисфункция вегетативной нервной системы при ХВДП встреча­ются редко (5-15% случаев). Сухожильные рефлексы у пациентов с ХВДП всег­да угнетены. Атрофии мышц формируются отсрочено на фоне длительного течения болезни. Расстройство мочеиспускания может наблюдаться у 5-25% пациентов и связано оно в основном с нарушением иннервации мочевого пу­зыря и арефлексией детрузора.

В основе патогенеза ХВДП лежит вовлечение в процесс клеточного и гумо­рального звена иммунитета. Считается, что в результате феномена «мимикрии» (антигенному сходству с тканями макроорганизма), специфические антигены распознаются Т-лимфоцитами с последующей активацией макрофагов и раз­витием каскада аутоиммунного воспалительного процесса. Данный феномен запускают инфекционные агенты, происходит активация аутореактивных кле­ток. Аутореактивные клетки проникают в нерв и нарушают целостность мие­лина, что приводит к повреждению аксонов (аксональной дегенерации) с раз­витием необратимого неврологического дефицита. В нашем случае диагноз хронической воспалительной полиневропатии не вызывает сомнения, однако в клинической картине наблюдается синдром Эйди.

J.W. Adie (Эйди) в 1931 г. описал синдром, представляющий собой сочета­ние офтальмологических и неврологических расстройств, который характе­ризуется клинической пупиллотонией (ригидность зрачка), анормальными реакциями зрачка, отсутствием костно-сухожильных рефлексов (в особенно­сти на нижних конечностях). Синдром Эйди удается наблюдать при сахарном диабете, энцефалите, синдроме Гийена - Барре, алкоголизме, при выражен­ной вегетативно-сосудистой дистонии. Также синдром Эйди может являться проявлением атипичной клинической картины ХВДП и встречаться в 5% слу­чаев. Причиной болезни могут быть инфекции и авитаминозы, однако в боль­шинстве случаев этиологический момент выяснить не удается. Предположи­тельно, в основе патогенеза синдрома Эйди лежит аутоиммунный процесс.

В редких случаях синдром Эйди сочетается с прогрессирующим генерализо­ванным ангидрозом, ортостатической гипотензией, диареей, запором, импо­тенцией, локальными сосудистыми нарушениями и другими проявлениями вегетативной дисфункции. Значительно чаще синдром Эйди наблюдается у женщин, заболевание в большинстве случаев возникает в третьей декаде жизни (средний возраст заболевания 32 года). Описаны семейные случаи бо­лезни. Установить диагноз при синдроме Эйди позволяет исследование глаза с применением щелевой лампы и проведение пробы с пилокарпином. Про­гноз заболевания имеет в большинстве случаев неблагоприятный характер вследствие необратимости патологических нейромышечных изменений. Хотя в большинстве литературных источников синдром носит имя автора (синдром Adie), тот же симптоматический комплекс встречается описанным и под други­ми названиями: синдром Weill (синдром Вэил); Weill - Reys (Вэил - Рэйс), Weill - Reys - Adie (Вэил - Рэйс - Эдди), Adie - Holmes (Эдди - Холмс), Adie - Kehrer (Эдди - Кехер), Markus (Маркус), пупиллотония Adie, псевдотабетическая пу- пиллотония Kehrer, синдром миотонического зрачка, синдром Адье.

Интерес данного клинического случая состоит в сложности постановки диагноза на основании данных клинической картины заболевания, требу­ющих внимательного осмотра врача, тщательного сбора анамнеза, рацио­нального применения методов обследования. Современные подходы пато­генетической терапии ХВДП включают применение плазмафереза, ГКС, ВИГ. Своевременная и адекватная терапия позволяет уменьшить неврологический дефицит и повысить качество жизни пациентов.

Литература

1. Григорьева В.Н. Нарушение движений глаз в неврологической практике. Учебное пособие. Москва Инфра-М, 2014 г. - 64 с..
2. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Офтальмоневрология. ГЭОТАР-Медиа, 2014 г. - 265-266 с.
3. Хайбуллин Т.И., Хабиров Ф.А., Аверьянова Л.А., Ахмедова Г.М., Бабичева Н.Н., Гранатов Е.В. ХВДП // Неврология, Практическая медицина 02 (14) Неврология. Психиатрия. - 37 с.
4. Левин О.С. Полиневропатии. М.: МИА, 2005. С. 496
5. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состо­яние проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук, 2015; 70(2): 183-7.
6. Синдром Эйди (Электронный ресурс). Режим доступа: http:// meduniver/com/ Medical/Neurology/342/html MedUniver.
7. Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammantory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. Neuromuscular diseases, vol. 6, 2016, pp. 44-53.

УДК 616.831-005.98:-092

Козич П.В.1, Дзядзько А.М.1, Пархач Л.П.2

1. Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
2. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Патогенез повреждения головного мозга и перспективы нейропротекции с учетом роли аквапоринов

**Резюме.** Эффективное и целенаправленное лечение невозможно без зна­ний патофизиологии повреждения головного мозга и ключевой роли канала аквапорина 4 (AQP4) в поддержании церебрального водного гомеостаза. Как правило, целью лечения являются упреждение и уменьшение вторичных по­вреждений головного мозга в результате нарушенного церебрального кро­вотока, метаболических нарушений и неадекватной доставки кислорода. В дальнейшем эксайтотоксичность и воспаление могут приводить к апоптозу и гибели клеток головного мозга. Все эти состояния сопровождаются наруше­нием водного обмена и, как результат, церебральным отеком. Исследование водного обмена головного мозга с особым акцентом на роль AQP4 может предложить новую лечебную стратегию.

**Введение.** Фундаментальные данные и клиническая практика указыва­ют на большую важность исследования механизмов повреждения головного мозга и движения жидкостей в нем. Механизм объемного переноса, обеспечи­вающий межклеточный транспорт информационных биологически активных молекул, питательных веществ, газов, теплоперенос и тканевой гомеостаз, имеет в своей основе конвекцию интерстициальной жидкости.

Нарушения конвекции интерстициальной жидкости неизбежно присут­ствуют при различных патологиях головного мозга: травмах, опухолях, нейро- дегенеративных заболеваниях и др. При этом универсальной патофизиологи­ческой реакцией головного мозга является развитие отека [1].

Отек головного мозга с последующим увеличением внутричерепного дав­ления часто является непосредственной причиной смерти после инсульта и травмы головы и способствует значительному усугублению течения заболе­вания и развитию неврологического дефицита у пациентов, которые выжива­ют [2, 3]. Диффузный отек головного мозга после черепно-мозговой травмы чаще встречается у детей, чем у взрослых, и наличие диффузного отека связано с втрое более высокой смертностью [4]. Несмотря на масштабность этой проблемы, лечение церебрального отека в значительной степени не ме­няется на протяжении десятилетий.

Термин «нейропротекция» широко используется в медицинском лексико­не, когда говорят о применении или поиске веществ, которые могли бы умень­шить неврологический дефицит у пациента. Целью нейропротекции является спасение нейронов от гибели, и включает в себя предотвращение воспали­тельного каскада, апоптоза и поддержание нормального функционирования астроцитов, так как отек головного мозга не только вызывает повышение вну­тричерепное давления (и нарушение мозгового кровотока), но и ставит под угрозу функционирование нейронов на клеточном уровне.

Первичной целью нейропротекции при инсульте является спасение ней­ронов в зоне ишемической полутени (penumbra). Несмотря на большое коли­чество успешных терапевтических вмешательств, которые позволили умень­шить неврологический дефицит при ишемическом инсульте в экспериментах с подопытными животными, не удалось доказать эффективность тех же те­рапевтических подходов у людей в ряде клинических испытаний [5]. Упреж­дение формирования отека головного мозга при черепно-мозговой травме считается одним из наиболее важных моментов в профилактике вторичных повреждений головного мозга [6]. Ряд исследователей сходятся во мнении, что цитотоксический отек головного мозга в той или иной мере присутствует в большинстве, если не во всех, случаев острого повреждения головного мозга. Независимо от того, каков первичный механизм повреждения головного моз­га (ишемия, гипоксия, травма, инфекция), запускаются сложные патофизиоло­гические процессы, среди которых имеют место эксайтотоксичность, повреж­дающее действие свободных радикалов кислорода и иммуновоспалительный процесс, которые в конечном итоге могут привести к гибели клеток.

**Патогенетические моменты повреждения головного мозга.** Механиз­мы повреждения нейронов могут носить специфический и неспецифический характер. К неспецифическим механизмам относят расстройства энергетиче­ского обеспечения; повреждение мембран и ферментов клеток; дисбаланс ионов и воды в них; нарушения в геноме и/или механизмов экспрессии генов нейронов; расстройства регуляции функций клеток.

К специфическим механизмам повреждения головного мозга относят зве­нья «ишемического каскада»: снижение мозгового кровотока (энергетический дефицит); избыток глутамата и глутаматная «эксайтотоксичность»; внутрикле­точное накопление избытка кальция; активация внутриклеточных ферментов; повышение генерации активных форм кислорода, активация свободноради­кальных процессов с развитием «оксидативного» или «оксидантного стресса»; экспрессия генов раннего реагирования; отдаленные последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждения гематоэнцефалического барьера и др.); некроз, апоптоз нейронов [7-12].

При кислородном голодании любой этиологии в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования. Это ве­дет к понижению количества аденозинтрифосфата (АТФ) и возрастанию содер­жания АДФ и АМФ (аденозинди- и аденозинмонофосфата). Клетка расходует гликоген, обеспечивая себя энергией за счет бескислородного метаболизма глюкозы. В результате этого происходит относительная адаптация нейронов к гипоксии и энергообеспечение стабилизируется. Однако это сопровождается истощением запасов гликогена в клетке [7, 11].

Цена такой адаптации высока не только вследствие меньшей энергети­ческой эффективности анаэробного пути по сравнению с аэробным. Острая гипоксия создает условия для значительного возрастания содержания лакта­та и свободного фосфата в клетках и в крови. Это вызывает внутриклеточный ацидоз. Гипоксия активирует гликолиз, ведущий к ацидозу, ацидоз тормозит реакции гликолиза.

В наибольшей мере повреждаются основные клеточные потребители энергии: градиент-создающие и сократительные механизмы клетки. Весьма энергоемким ферментом является мембранная калий-натриевая аденозин­трифосфотаза (АТФаза). Дефицит энергии приводит к утрате калий-натрие­вого градиента [13-15]. Важнейшим из прямых последствий повреждения калий-натриевого насоса является накопление избытка натрия в клетке. Из-за осмотической активности натрия развивается гипергидратация клеток.

Важным механизмом повреждения нейронов является чрезмерная про­дукция нейронами нейротрансмиттерных аминокислот (глутамата и аспартата) и выделение их из аксонов, что наблюдается уже в течение первых 10-30 минут с момента острой локальной ишемии [11, 14]. Установлено, что концентрация глутамата может вернуться к исходному уровню при условии восстановления кровотока через 30-40 минут от начала острой ишемии. Глутамат - основной возбуждающий нейротрансмиттер ЦНС. Он вовлечен в большое число нейро­нальных и глиальных процессов, участвует в формировании высших когнитив­ных механизмов, но в высоких концентрациях он нейротоксичен [16-18].

В периишемической зоне мозга нейроны и клетки нейроглии поглоща­ют глутамат из межклеточного пространства. У клеток же ишемизированной области мозга для этого недостаточно энергии. Снижение обратного захвата глутамата и аспартата астроглией приводит к перевозбуждению ионотроп­ных NMDA-рецепторов, метаболотропных (mGluR) и AMPA-рецепторов, регу­лирующих уровни K+, Na+, Са2+, Cl- во вне- и внутриклеточном пространстве [19, 20]. Это обуславливает раскрытие контролируемых ими кальциевых каналов и приводит к дополнительному притоку ионов Са2+ в нейроны из интерстиция, а также к высвобождению внутриклеточного Са2+ из депо. При избытке кальция нарушается синтез АТФ и усиливается продукция активных кислородных радикалов в митохондриях [21-23].

Кислород для любой клетки, особенно для нейрона, является ведущим энергоакцептором в дыхательной митохондриальной цепи. Главным итогом негативных последствий нарушения энергообразующих процессов являет­ся образование при неполном восстановлении кислорода высокореакцион­ных, а потому токсичных, свободных радикалов или продуктов, их генери­рующих.

Головной мозг является органом, одновременно наиболее предрасполо­женным к индукции свободнорадикальных реакций и наиболее чувствитель­ным к их воздействию. Это связано с высоким содержанием в тканях мозга фосфолипидов; олеиновой кислоты; соотношением белки/липиды (в 10 раз большим, чем в скелетных мышцах); малым содержание природного анти­оксиданта - витамина А; низкой активностью антиокислительных ферментов глутатионпероксидазы, каталазы, трансферрина и церуллоплазмина; а также высоким содержанием сильнейшего окислителя - ионов двухвалентного же­леза [17, 19, 21].

Относительно неспецифичной реакцией генома на любое повреждающее воздействие, в т.ч. ишемию, является экспрессия генов раннего реагирова­ния, так называемых третичных мессенджеров (гена fos, гена jun, гена krox- 20, гена zif/268 и др.) [24]. Экспрессия большинства генов приводит к синтезу ДНК-связанных протеинов, которые в свою очередь вызывают экспрессию широкого спектра других генов раннего реагирования, кодирующих сигналь­ные молекулы, вовлеченные в биохимические каскады: протеинфосфатазы, G-белки, тканевой активатор плазминогена, циклооксигеназу, синтезируемые цитокины и др. Таким образом, гены раннего реагирования участвуют в пере­даче информации от клетки к клетке.

Активированные ишемией микроглия астроциты, нейроны усиливают секрецию провоспалительных цитокинов. Развивается вторичная реакция локального воспаления, опосредованная также экспрессией генов, кодиру­ющих соответствующие факторы. Воспаление приводит к микроциркулятор- ным расстройствам, тромбообразованию и расширению зоны инфаркта мозга [11, 14, 19].

Уже через несколько минут после начала локальной ишемии наблюдается повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Неадек­ватно повышенная проницаемость ГЭБ способствует проникновению нейро- специфических белков в кровь. Утрата иммунной толерантности к белковым компонентам мозга влечет за собой развитие аутоагрессивных иммунных реакций [7, 9, 13, 22]. Аутоантитела, в свою очередь, могут проникать в мозг через нарушенный ГЭБ и дополнительно нарушать жизнедеятельность клеток мозга, формируя таким образом порочный круг.

**Потенциальная роль аквапоринов в нейропротекции.** На сегодня нет единого представления о механизме церебрального водного обмена. Одной из фундаментальных нерешенных здесь проблем является механизм движе­ния воды в экстракапиллярном и, собственно, во внеклеточном пространстве [25]. Неинвазивными способами магнитно-резонансной томографии были получены данные, которые показывают осциллирующий характер движения жидкостей головного мозга, что невозможно объяснить на основе устояв­шихся классических представлений [26]. Было также показано, что процессы конвекции интерстициальной жидкости зависят от активности аквапорина 4(AQP4), который выполняет кинетически лимитирующую роль в церебраль­ном водном обмене [27, 28].

Открытие водных каналов (аквапоринов) дало надежду на разработку но­вых подходов в терапии, основанных на понимании процессов заболевания на молекулярном уровне. AQP4 был идентифицирован как канал для прохож­дения воды из кровеносного русла в мозг и между внеклеточной и внутрикле­точной средами. Благодаря этому явлению AQP4 рассматривается как первич­ная мишень для абсолютно нового подхода в лечении отека головного мозга и нарушенного водного гомеостаза. Сейчас уже достаточно доказательств того, что в условиях ишемии, менингита и водной интоксикации, AQP4 способству­ет развитию цитотоксического отека головного мозга. Однако поскольку AQP4 экспрессируются в разных органах [29-31], было высказано предположение, что для более специфического лечения отека головного мозга предпочти­тельней были бы ингибиторы экспрессии AQP4, а не блокаторы AQP4 [32, 33]. На сегодняшний день нет сведений о внедрении в практику специфических блокаторов AQP4, но можно предположить, что их применение приводило бы к побочным эффектам в виде ухудшения слуха и оказывало бы побочные эффекты на почки и легкие. Хотя эти предположения можно оспаривать, так как активация экспрессии AQP4 как причина развития отека головного мозга требует подтверждения. Глутамат, который выделяется в избыточном коли­честве при состояниях, сопровождаемых отеком головного мозга, участвует в активации AQP4 в астроцитах через mGluR. Антагонисты mGluR, вероятно, оказывали бы более избирательное действие в головном мозге и вызывали меньшее количество побочных эффектов в отличие от блокаторов AQP4. Од­нако mGluRI группы обнаружены также за пределами центральной нервной системы [34], поэтому периферические побочные эффекты специфических ан­тагонистов невозможно исключить.

Эритропоэтин, по данным некоторых исследований, проявил себя как эффективное нейропротективное средство [35-37]. Известно из эксперимен­тальных и клинических исследований, что эритропоэтин уменьшает степень повреждения головного мозга после инсульта [38-40]. Эритропоэтин также защищает от глутамат-обусловленной нейротоксичности [41] и гипоксических ишемических повреждений у новорожденных [42, 43]. Механизм действия полностью не выявлен, но полученные данные говорят в пользу того, что эри­тропоэтин предотвращает разрушение жизнеспособных тканей, окружающих место повреждения, т.е. зону полутени (penumbra) [36]. Набухание клеток го­ловного мозга, повышенное количество глутамата и транзиторное увеличе­ние уровня К+ характерны для зоны полутени [44, 45]. Патофизиологическая роль AQP4 в данной ситуации кажется очевидной. Глутамат увеличивает про­ницаемость AQP4 в астроцитах, чему также противодействует эритропоэтин. Исходя из данного тезиса, можно предположить, что эритропоэтин оказывает свое нейропротективное действие за счет упреждения или ослабления про­цесса формирования цитотоксического отека.

В mGluR-опосредованном увеличении проницаемости AQP4 астроцитов участвует NO-синтаза (англ. NO-synthase, NOS) - группа ферментов, катали­зирующих образование оксида азота и цитруллина из аргинина, кислорода и NADPH. На данный момент получены противоречивые данные по поводу воз­действия эритропоэтина на выработку NO. По одним данным, эритропоэтин подавляет NO-синтазу, по другим - усиливает NO-опосредованную передачу сигналов. NO вызывает вазодилатацию и поддержание локального кровотока [46]. С другой стороны, лечение эритропоэтином значительно снижало по­вышенный уровень нитритов в полушариях головного мозга у подопытных мышей, чей головной мозг подвергался ишемическим повреждениям, на ос­новании чего можно заключить, что эритропоэтин, возможно, оказывает ин­гибирующий эффект на гиперпродукцию NO [47]. Заманчиво предположить, что раннее упреждение набухания астроцитов также может иметь положи­тельное влияние на выживание нейронов посредством поддержания нор­мального функционирования астроцитов и гомеостаза внеклеточной среды. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение научных ис­следований.

Причины, почему дети в большей мере склонны к развитию отека головно­го мозга при черепно-мозговой травме, не известны. У млекопитающих содер­жание воды в головном мозге зависит от возраста и с возрастом уменьшается. Также объем внеклеточного пространства считается больше в незрелых тканях головного мозга. Эти факторы могут оказывать влияние на системы, участвую­щие в поддержании водного гомеостаза головного мозга при патологических состояниях. Гипотетически особенности развития головного мозга могут вли­ять на экспрессию и функцию AQP4 и способствовать склонности к развитию отека у детей. В развивающемся головном мозге мышей экспрессия белка AQP4 возрастала на второй постнатальной неделе [48]. Не так давно стало из­вестно, что белок AQP4 появляется в человеческом головном мозге уже на 17-й неделе внутриутробного развития, и что уровень экспрессии AQP4 в отростках астроцитов как на момент рождения ребенка (при доношенной беременности, 40 недель) достигается у плода уже на 23-й неделе внутриутробного развития [49]. Таким образом, существует видовая зависимость экспрессии AQP4. Разли­чия в склонности к развитию отека головного мозга также могут быть обуслов­лены отличиями динамического регулирования AQP4, рецепторов и внутри­клеточных сигнальных путей. Интересно отметить, что и экспрессия mGluR и фосфоинозитид-3-киназный обмен в ответ на глутамат были значительно выше в незрелом мозге мышей по сравнению со взрослыми особями [50, 51].

Вазопрессин вовлечен в поддержание водного гомеостаза мозга и форми­рование отека астроцитов. Будущие исследования также могут быть нацеле­ны на изучение роли вазопрессина в регуляции водной проницаемости AQP4 астроцитов, возможности использования молекул и рецепторов вазопресси­на в качестве мишеней при лечении неврологической патологии, связанной с нарушенным водным гомеостазом мозга.

**Перспективы.** Результаты исследований, которые проводились и прово­дятся по данной тематике, дают ответы на некоторые вопросы, но при этом возникает еще больше новых вопросов для будущих исследований. Главный фокус будущих исследований аквапоринов головного мозга должен быть на­правлен на выяснение их потенциальной роли в патогенетическом процессе заболевания и перспективы использования их в качестве мишеней для новых терапевтических стратегий.

Литература

1. Титовец Э.П. Механизм осциллирующего движения жидкости в интерстициаль­ном пространстве головного мозга/ Э. П. Титовец// Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сб. ст. - Минск, 2016. - Ч. 1. - С. 385-387.
2. Ayata. C. and Ropper, A H., 2002. Ischaemic brain oedema. J Clin Neurosci. 9. 113-124Unterberg et al., 2004.
3. Bauer. Kand Fritz. H. Pathophysiology of traumanc injury in the developing brain: an introduction and update // Exp Toxicol Pathol 2005 - 56 - P.65-73.
4. Diruag L.U., Iadecola C. and Moskowitz M.A. Pathobtology of ischemic stroke: an integrated new // Trends Neurosa 1999 - 22 -P. 391-397.
5. Noppens R. and Brambrink A. M. Traumatic brain injury in children- clinical implications // Exp Toxicol Pathol. 2004 - 56 - P. 113-125.
6. Bayir H, Kagan VE, Borisenko GG, et al. Enhanced oxidative stress in iNOS-deficient mice after traumatic brain injury: support for a neuroprotective role of iNOS // J Cereb Blood Flow Metab 2005 - 25: 673-84.
7. Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow, cerebral bloodvolume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury //J Neurotrauma 1992 - 9: S333-48.
8. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemiaand rain trauma: similarities and differences // J Cereb Blood FlowMetab 2004 - 24: 133-50.
9. Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, et al. Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury //J Neurosurg 1998 - 89: 507-18.
10. Chen SF, Richards HK, Smielewski P, et al. Relationship betweenflow-metabolism uncoupling and evolving axonal injury afterexperimental traumatic brain injury // J Cereb Blood Flow Metab2004 - 24: 1025-1036.
11. Choi DW. Ischemia-induced neuronal apoptosis // Curr OpinNeurobiol 1996 - 6: 667-72.
12. Chong ZZ, Li F, Maiese K. Oxidative stress in the brain: novel cellular targets that govern survival during neurodegenerativedisease // Prog Neurobiol 2005 - 75: 207-46.
13. Clark RS, Carcillo JA, Kochanek PM, et al. Cerebrospinal fluidadenosine concentration and uncoupling of cerebral blood flowand oxidative metabolism after severe head injury in humans //Neurosurgery 1997 - 41: 1284-93
14. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, et al. Incidence and mechanismsof cerebral ischemia in early clinical head injury // J Cereb Blood FlowMetab 2004 - 24: 202-11.
15. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, et al. Physiologicalthresholds for irreversible tissue damage in contusional regionsfollowing traumatic brain injury // Brain 2005 - 128: 1931-42.
16. Eldadah BA, Faden AI. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury // J Neurotrauma 2000 - 17: 811-29.
17. Floyd CL, Gorin FA, Lyeth BG. Mechanical strain injury increasesintracellular sodium and reverses Na^/Ca2^exchange in corticalastrocytes // Glia 2005 - 51: 35-46.
18. Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, et al. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation andmetabolism after head injury // Crit Care Med 2005 - 33: 189-95.
19. Junger EC, Newell DW, Grant GA, et al. Cerebral autoregulationfollowing minor head injury.// J Neurosurg 1997 - 86: 425-32.
20. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation inCNS injury and disease. // Br J Pharmacol, 2006 - 147: S232-40.
21. Magnoni S, Ghisoni L, Locatelli M, et al. Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: amicrodialysis study // J Neurosurg 2003 - 98: 952-8.
22. Marmarou A, Signoretti S, Fatouros P, Portella G, Aygok GA, Bullock MR. Predominance of cellular edema in traumatic brainswelling in patients with severe head injuries // J Neurosurg 2006 - 104: 720-30.
23. Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, et al. Cerebral oxygenation in patients after severe head injury // J Neurosurg Anesth 1999 - 11: 240-51.
24. Potts MB, Koh SE, Whetstone WD, et al. Traumatic injury tothe immature brain: inflammation, oxidative injury, and iron-mediated damage as potential therapeutic targets // NeuroRx 2006. -3: 143-53.
25. Титовец Э П Новый механизм водного обмена между капилляром и интерстициаль­ным пространством головного мозга / Э П Титовец // Современные проблемы био­химии: сб. ст. - Гродно, 2016. -Ч.2 .- С. 25-29.
26. Титовец Э.П., Смеянович А.Ф., Пархач Л.П., Босякова Е.В. Исследование нарушений водного обмена головного мозга методами функциональной магнитно-резонанс­ной визуализации/ Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия меди­цинских наук. - 2015. - №1. - С. 65-72.
27. Титовец Э.П. Аквапорины человека и животных. Фундаментальные и клинические аспекты: монография/ Э.П. Титовец. - Мн.: Белорусская Наука. - 2007. - С. 239.
28. MacAulay N., Zeuthen T. Water transport between CNS compartments: contributions of aquaporins and contrasporters/ Neuroscience. - 2010. - Vol.168. - P. 941-956.
29. Terris J., Ecelbarger C. A., Marples, D., Knepper M. A. and Nielsen S. Distribution of aquaporin-4 water channel expression within rat kidney.// AmJ Physiol. - 1995. - 269 - F775-785.
30. Nielsen S., King L. S., Christensen В. M. and Agre. P. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat// Am J Physiol. -1997. -273. - C. 1549-1561.
31. Hamann S., Zeuthen Т., La Cour M., Nagelhus E. A., Ottersen O. P., Agre P. and Nielsen. S. Aquaporins in complex tissues: distribution of aquaporins 1-5 in human and rat eye // Am J Physiol. - 1998. - 274 - C. 1332-1345.
32. Amiry-Moghaddam M. and Ottersen О. P. The molecular basis of water transport in the brain // Nat Rev Neurosci. - 2003. - 4 -P. 991-1001.
33. Papadopoulos M. C. and Verkman A. S. Aquaporin 4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis. // J Biol Chem. - 2005. - 280 - P. 13906-13912.
34. Gill S. S., Pulido О. M., Mueller R. W. and McGuire. P. F. Immunochemical localization of the metabotropic glutamate receptor in the rat heart. // Brain Res Bull. - 1999. - 48 - P. 143-146.
35. Genc S., Koroglu T. F. and Genc K. Erythropoietin and the nervous system.// Brain Res. - 2004. - 1000 - P. 19-31.
36. Brines M. and Cerami. A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system.// Nat Rev Neurosci. - 2005. - 6. - 484-494.
37. Brines M. and CeramiA. 2006. Discovering erythropoietin’s extra-hematopoieticfunctions: Biology and clinical promise // Kidney Int. - 2006. - 70 - P. 246-250.
38. Brines M. L., Ghezzi P., Keenan S., Agnello D., de Lanerolle N. C., Cerami C., Itri L. M. and Cerami. A. Erythropoietin crosses the blood-brainbarrier to protect against experimental brain injury // Proc Natl Acad Sci U SA. - 2000. - 97 - P.10526-10531.
39. Ehrenreich H., Hasselblatt M., Dembowski C., Cepek, L., Lewczuk P., Stiefel M., Rustenbeck H. H., Breiter N., Jacob S., Knerlich F., Bohn M., Poser W., Ruther. E., Kochen M., Gefeller O., Gleiter C., Wessel Т. C., De Ryck M., Itri L., Prange H., Cerami A., Brines M. and Siren. A. L. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial // MolMed. - 2002. - 8 - P. 495-505.
40. Liu R., Suzuki A., Guo, Z., Mizuno Y. and Urabe Т. Intrinsic and extrinsic erythropoietin enhances neuroprotection against ischemia and reperfusion injury in vitro.// J Neurochem. - 2006. - 96 - P. 1101-1110.
41. Yamasaki M, Mishima H. K., Yamashita H., Kashiwagi K., Murata K., Minamoto A. and Inaba, Т. Neuroprotective effects of erythropoietin on glutamate and nitric oxide toxicity in primary cultured retinal ganglion cells.// Brain Res. - 2005. - 1050 - P. 15-26.
42. Kumral A., Ozer E., Yilmaz O., Akhisaroglu M., Gokmen. N., DumanN.,Ulukus G., Genc S. and Ozkan H. Neuroprotective effect of erythropoietin on hvpoxic-ischemic brain injury in neonatal rats.//Biol Neonate. - 2003. - 83 - P. 224-228.
43. Wang X., Zhu C., Wang X., Gerwien J. G., Schrattenholz A., Sandberg M., Leist M. and Blomgren. K. The nonerythropoietic asialoerythropoietin protects against neonatal hypoxia-ischemia as potently as erythropoietin // JNeurochem. - 2004. - 91 - P.900-910.
44. Di X., Alves, O. L. and Bullock R. Cytotoxic edema is independent of NMDA ion channel activation following middle cerebral artery occlusion (MCAO). An in vivo autoradiographic and MRI study.// Neurol Res.- 2003. - 25 - P. 329-334.
45. Weinstein P. K., Hong S. and Sharp F. K. Molecular identification of the ischemic penumbra // Stroke. - 2004. - 35 - P. 2666-2670.
46. Beleslin-Cokic В. В., Cokic V. P., Yu X., WekslerB. В., Schechter A. N. andNoguchi. C.T. Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietinreceptor and nitric oxide production by endothelial cells // Blood. - 2004. - 104 - P. 2073-2080.
47. Kumral A., Baskin. H., Gokmen, N., Yilmaz O., Genc K., Genc S., Tatli M. M, Duman. N., Ozer E. and Ozkan. Selective inhibition of nitric oxide in hypoxic-ischemic brain model in newborn rats: is it an explanation for the protective role of erythropoietin? // Biol Neonate. - 2004. - 85 - P. 51-54.
48. Wen H., Nagelhus E. A., Amiry-MoghaddamM., Agre P., Ottersen O. P. and Nielsen. S. Ontogeny of water transport in rat brain, postnatal expression of the aquaporin-4 water channel // Eur J Neurosci. - 1999. - 11 - P. 935-945.
49. El-Khoury N., Braun A., Hu F., Pandey M., Nedergaard M., Lagamma E. F. and Ballabh P. Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants.// Pediatr Res. - 2006. - 59 - P. 673-679.
50. Romano C., van den Pol A. N. and O’MalleyK. L. Enhanced earlydevelopmental expression of the metabotropic glutamate receptor mGluR5 in rat brain: protein, mRNA splice variants, and regional distribution.//J Comp Neurol. - 1996. - 367 - P. 403-412.
51. Simeone T. A., Sanchez. R. M. and Rho J. M. Molecular biology andontogeny of glutamate receptors in the mammalian central nervous system.// J Child Neurol. - 2004. - 19. - P. 343-360; discussion 361.

УДК 616.832.12-008.55:039.76

Борисенко А.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

К вопросу об эффективности мануальной терапии у пациентов с рефлекторными синдромами шейного остеохондроза и вестибулярной дисфункцией

**Резюме.** Автором изучена эффективность применения лечебных техник мануальной терапии (МТ) у пациентов с различными рефлекторными синдро­мами шейного остеохондроза. Показана высокая эффективность применения мануальной терапии у пациентов с различными вертеброгенными болевыми синдромами (85,9%), а также положительное влияние применения лечебных техник МТ на клинические проявления вестибулярной дисфункции (92,5%), об­условленной дисциркуляцией в вертебрально-базилярной системе артерий.

**Введение.** Вестибулярные нарушения часто встречаются у пациентов с различными неврологическими проявлениями шейного остеохондроза и объясняются изменением кровоснабжения области вестибулярных ядер и/или лабиринтов [1-3].

Ухудшению кровоснабжения области вестибулярных ядер и лабиринтов при дегенеративно-дистрофических изменениях шейного отдела позвоноч­ника способствуют расположение позвоночной артерии внутри костного ка­нала шейных позвонков, наличие симпатического периартериального спле­тения [3-6].

Для объяснения возникновения вестибулярной дисфункции при верте- брогенной патологии предложены невральная, сосудистая и проприоцептив­ная теории. Согласно невральной теории, причиной возникновения вестибу­лярных нарушений является ирритация симпатического периартериального сплетения позвоночной артерии остеофитами и другими дегенеративно-дис­трофическими изменениями позвоночника. Согласно сосудистой теории, к появлению вестибулярных нарушений приводят снижение или изменение кровотока в позвоночных артериях при экстравазальной компрессии унко­вертебральными экзастозами, грыжами межпозвоковых дисков, остеофи­тами, мышцами и связками шеи, при подвывихе по Ковачу. Кровоток по по­звоночным артериям нарушается при атеросклеротическом поражении. К его изменениям приводят различные врожденные пороки развития позвоночных артерий. Согласно проприоцептивной теории, причиной возникновения ве­стибулярной дисфункции может являться дисбаланс энергетического уровня вестибулярных ядерных комплексов правой и левой сторон, обусловленный измененной проприоцептивной афферентацией из мышц шеи, суставных кап­сул и связок шейного отдела позвоночника [2, 3].

Сложность и неоднозначность патогенеза вестибулярных нарушений при шейных вертеброгенных неврологических синдромах объясняют часто недо­статочную эффективность применяемых при лечении этой патологии медика­ментов, необходимость использования других, в том числе нетрадиционных, методов лечения [3, 4, 7].

При мануальной диагностике у пациентов с неврологическими проявле­ниями шейного остеохондроза выявляются различные патобиомеханические нарушения. Доказано, что патобиомеханические нарушения могут способ­ствовать развитию дисциркуляции в вертебрально-базилярном бассейне и появлению вестибулярной дисфункции [3, 4, 8].

Лечебные техники мануальной терапии направлены на улучшение морфо­функциональных характеристик различных тканей, биомеханики позвоночно­двигательных сегментов и могут приводить к улучшению гемодинамики в вертебрально-базилярном бассейне артерий, уменьшению ирритации сим­патического периартериального сплетения и улучшению проприоцептивной афферентации из рецепторов шеи [9-11].

**Цель исследования.** Изучить эффективность мануальной терапии у паци­ентов с вестибулярными нарушениями при различных рефлекторных синдро­мах шейного остеохондроза.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 113 пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза. Средний возраст составил 41,5±0,75 года. Соотношение женщин и мужчин - 1,8:1,0.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее неврологический осмотр и мануальную диагностику, рентгенографию шей­ного отдела позвоночника в передне-задней и боковой проекциях, а также функциональную спондилографию (сгибание и разгибание) в боковой проек­ции. Для исследования циркуляции крови в ВББА использовалось дуплексное сканирование (ДС) экстракраниальных сегментов позвоночных артерий.

В группу вошли только те пациенты, у которых комплексное обследование не выявило противопоказаний для проведения мануальной терапии.

Всем пациентам проводилась мануальная терапия.

**Результаты и обсуждение.** У 59 пациентов (52,2%) была определена цервикобрахиалгия с мышечно-тоническими и нейродистрофическими проявлениями, у 48 (42,5%) цервикокраниалгия, у 6 (5,3%) - цервикалгия.

Таблица1

Характер головокружения у пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид головокружения** | **Вид рефлекторного синдрома шейного остеохондроза** | | | | | | **Всего, n=113** | |
| **Церви- калгия, n=6** | | **Цервикокра- ниалгия, n=48** | | **Цервикобра- хиалгия, n=59** | |
| **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** |
| Системное | - | - | 8 | 16,7 | 5 | 8,5 | 13 | 11,5 |
| Несистемное | 3 | 50,0 | 15 | 31,3 | 16 | 27,1 | 34 | 30,1 |
| Смешанное | 1 | 16,7 | 23 | 47,9 | 23 | 39,0 | 47 | 41,6 |

С выраженным болевым синдромом было 68 (60,2%) человек, с резко выражен­ным - 4 (3,5%), умеренно выраженным - 33 (29,2%), слабовыраженным - 8 (7,1%). Жалобы на головные боли предъявляли 89 (78,8%) пациентов, преимуществен­но приступообразные (62%), возникающие без видимой причины (41,6). Вести­булярные нарушения выявлены у 94 (83,2) обследованных. В табл. 1 представле­ны данные о частоте встречаемости и характере головокружения у пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, у 18 (11,5%) пациентов го­ловокружение носило системный характер, у 34 (30,1%) - несистемный, у 47 (41,6%) - на фоне постоянных ощущений покачивания, чувства опьянения, неустойчивости появлялось кратковременное ощущение вращения окружа­ющей обстановки или самовращение.

В табл. 2 представлен анализ головокружения у пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза по частоте возникнове­ния приступов головокружения.

Таблица 2

Частота головокружения у пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Частота головокружения** | **Вид рефлекторного синдрома шейного остеохондроза** | | | | | | **Всего, n=113** | |
| **Церви- калгия, n=6** | | **Цервикокра- ниалгия, n=48** | | **Цервикобра- хиалгия, n=59** | |
| **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** |
| Несколько раз в день | 2 | 33,3 | 22 | 45,8 | 17 | 28,8 | 41 | 36,3 |
| Несколько раз в неделю | 1 | 16,7 | 13 | 27,1 | 21 | 35,6 | 35 | 31,0 |
| Несколько раз в месяц | 1 | 16,7 | 11 | 22,9 | 5 | 8,5 | 17 | 15,0 |
| Несколько раз в год | - | - | - | - | 1 | 1,7 | 1 | 0,9 |

Как видно из представленных данных, у 41 (36,3%) обследованных приступы головокружения возникали несколько раз в день, у 35 (31,0%) - несколько раз в неделю, у 17 (15,0%) - несколько раз в месяц и у 1 (1,7%) - несколько раз в год.

Данные анализа приступов головокружения по продолжительности у па­циентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза приводятся в табл. 3.

Как видно из представленных данных, приступы головокружения длитель­ностью несколько секунд наблюдались у 43 (38,1%) обследованных, до 10 ми­нут - у 23 (20,4%), до 30 минут - у 2 (1,8%), более 30 минут - у 5 (4,4%), разной продолжительности - у 21 (18,6%).

В табл. 4 приводятся данные анализа причин возникновения приступов го­ловокружения у пациентов с различными неврологическими проявлениями шейного остеохондроза.

Таблица 3

Продолжительность головокружения у пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Продолжительность головокружения** | **Вид рефлекторного синдрома шейного остеохондроза** | | | | | | **Всего, n=113** | |
| **Церви- калгия, n=6** | | **Цервикокра- ниалгия, n=48** | | **Цервикобра- хиалгия, n=59** | |
| **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** |
| Несколько секунд | - | - | 20 | 41,7 | 23 | 39,0 | 43 | 38,1 |
| До 10 минут | 1 | 16,7 | 11 | 22,9 | 11 | 18,6 | 23 | 20,4 |
| 10-30 минут | 1 | 16,7 | 1 | 2,1 | - | - | 2 | 1,8 |
| Более 30 минут | 1 | 16,7 | 3 | 6,3 | 1 | 1,7 | 5 | 4,4 |
| Разной  продолжительности | 1 | 16,7 | 11 | 22,9 | 9 | 15,3 | 21 | 18,6 |

Таблица 4

Причины возникновения головокружения у пациентов

с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Причины возникновения головокружения** | **Вид рефлекторного синдрома шейного остеохондроза** | | | | | | **Всего, n=113** | |
| **Церви- калгия, n=6** | | **Цервикокра- ниалгия, n=48** | | **Цервикобра- хиалгия, n=59** | |
| **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** |
| Спонтанно, без видимой причины | 4 | 83,3 | 27 | 56,3 | 15 | 25,4 | 46 | 40,7 |
| При изменении положения головы | 1 | 16,7 | 26 | 54,2 | 35 | 59,3 | 62 | 54,9 |
| При изменении положения тела | 1 | 16,7 | 15 | 31,3 | 15 | 25,4 | 31 | 27,4 |

Как видно из представленных данных, у 46 (40,7%) пациентов приступы головокружения возникали спонтанно, без видимой причины, при изме­нении положения головы - у 62 (54,9%), при изменении положения тела - у 31 (27,4%). Приступы головокружения сопровождались чувством «дурно­ты» у 30 (26,5%) обследованных, тошнотой - у 33 (29,2%) и рвотой - у 8 (7,1%). Слуховые расстройства выявлялись у 72 (63,7%) обследованных, в том числе в виде шума в ушах у 56 (49,6%), субъективное снижение слуха - у 16 (14,2%).

По данным мануальной диагностики патобиомеханические нарушения в шейном отделе позвоночника, оказывающие негативное влияние на локаль­ную (в шейных ПДС), региональную (в шейном и грудном отделах позвоночни­ка) и общую биомеханику локомоторной системы у пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза, выявлялись у всех па­циентов.

Данные рентгенологического исследования шейного отдела позвоночни­ка в изучаемой группе пациентов представлены в табл. 5.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, у пациентов с рефлектор­ными синдромами шейного остеохондроза в 29 (25,7%) случаях при рентге­нологическом исследовании выявлялись начальные проявления дегене­ративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника, в 46 (40,7%) - умеренно выраженные, в 38 (33,3%) - выраженные. Нестабильность ПДС шейного отдела позвоночника определялась у 13,3% обследованных.

По данным ДС брахиоцефальных артерий экставазальная компрессия позвоночных артерий, вызванная дегенеративно-дистрофическими измене­ниями шейного отдела позвоночника, выявлена у 47 (41,6%) обследованных пациентов.

Таблица 5

Выраженность и характер дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника по данным рентгенологического исследования

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Рентгенологическое заключение** | **Вид рефлекторного синдрома шейного остеохондроза** | | | | | | **Всего, n=113** | |
| **Церви- калгия, n=6** | | **Цервикокра- ниалгия, n=48** | | **Цервикобра- хиалгия, n=59** | |
| **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** |
| Начальные проявления | 1 | 16,7 | 18 | 37,5 | 10 | 16,9 | 29 | 25,7 |
| Умеренно выраженные проявления | 3 | 50,0 | 18 | 37,5 | 25 | 42,4 | 46 | 40,7 |
| Выраженные прояв­ления | 2 | 33,3 | 12 | 25,0 | 24 | 40,7 | 38 | 33,6 |
| Нестабильность ПДС | - | - | 10 | 20,8 | 5 | 8,5 | 15 | 13,3 |

Таблица 6

Динамика вестибулярных нарушений у пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Головокружение** | **Вид рефлекторного синдрома шейного остеохондроза** | | | | | | **Всего, n=94** | |
| **Церви- калгия, n=4** | | **Цервикокра- ниалгия, n=46** | | **Цервикобра- хиалгия, n=44** | |
| **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** | **к-во** | **%** |
| Не беспокоит | 2 | 50,0 | 27 | 58,7 | 23 | 52,3 | 52 | 55,3 |
| Уменьшилось | 2 | 50,0 | 14 | 30,4 | 19 | 43,2 | 35 | 37,2 |
| Не изменилось | - | - | 5 | 10,9 | 2 | 4,5 | 7 | 7,4 |

Курс мануальной терапии получили все пациенты исследуемой группы с рефлекторными синдромами шейного остеохондроза. Мануальная терапия проводилась 2-3 раза в неделю. Курс лечения составлял 4-6 сеансов МТ.

Значительное улучшение наступило у 42 (37,2%) пациентов, улучшение - у 55 (48,7%), улучшение не наступило - у 16 (14,1%). В табл. 6 представлены данные о динамике вестибулярных нарушений у пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остеохондроза после проведенного курса МТ.

Как видно из представленных в табл. 6 данных, в результате применения МТ у пациентов с различными рефлекторными синдромами шейного остео­хондроза проявления вестибулярной дисфункции исчезли у 52 (55,3%) обсле­дованных, головокружение уменьшилось у 35 (37,2%). Характер вестибуляр­ных нарушений не изменился у 7 (7,4%) пациентов.

**Заключение.** Проведенное исследование показало высокую эффектив­ность применения мануальной терапии у пациентов с различными верте- брогенными болевыми синдромами (85,9%), а также положительное влияние применения лечебных техник МТ на клинические проявления вестибулярной дисфункции (92,5%), обусловленной дисциркуляцией в вертебрально-бази­лярной системе артерий.

Литература

1. Тардов М.В. Цервикогенное головокружение с точки зрения мануального терапевта /М.В. Тардов [и др.] // Мануальная терапия. - 2017. - №1(65). - С. 3-12.
2. Лихачев С.А. Мануальная терапия в комплексном лечении пациентов с вер- теброгенной вестибулярной дисфункцией / С.А. Лихачев, А.В.Борисенко // Врачебной дело. - 1991. - 6. - С. 20-24.
3. Нефедов, А.Ю. Диагностика вертебрально-базилярной недостаточно­сти (Этиология, патофизиология и мануальная терапия) / А.Ю. Нефедов, А.Б. Ситель // Мануальная терапия. - 2015. - №2(58). - С. 50-59.
4. Ситель, А.Б. Мануальная терапия / А.Б. Ситель // Мануальная терапия. - 2015. - №3(59). - С. 31-51.
5. Ситель, А.Б. Комплексная оценка неврологических проявлений и ограни­чения жизнедеятельности у больных со спондилогенной вертебрально-ба­зилярной недостаточностью / А.Б. Ситель // Мануальная терапия. - 2016. - №1(61). - С. 14-22.
6. Ситель А.Б. Влияние дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника на нарушение гемодинамики в вертебрально-бази­лярной системе / А.Б.Ситель [и др.] // Мануальная терапия. - 2010. - №1(37). - С. 10-21.
7. Тян, В.Н. Комплексная терапия цереброваскулярных расстройств, обу­словленных вертеброгенными причинами / В.Н. Тян, В.С. Гойденко // Ма­нуальная терапия. - 2011. - №4(44). - С. 19-25
8. Небожин А.И. Функциональная биомеханика и шейный остеохондроз: сходства и различия / А.И. Небожин, В.П. Невзоров // Мануальная терапия. - 2012. -№1(45). - С. 3-11.
9. Борисенко, А.В. Современные техники мануальной терапии и нейрофизио­логические механизмы их лечебного действия /А.В.Борисенко // Мануаль­ная терапия. - 2009. - №4(36). - С. 3-9.
10. Молоков Д.Д. Мануальная терапия пациентов с синдромом позвоночной артерии / Д.Д. Молоков [и др.] // Мануальная терапия. - 2016. - №3(63). - С. 56-59.
11. Тян В.Н. Динамика клинико-неврологических синдромов в процессе ком­плексной терапии вертебрально-базилярной недостаточности / В.Н. Тян, В.С. Гойденко // Мануальная терапия. - 2012. - №2(46). - С. 15-20.

УДК 616.832.9-008.8-006

Сидорович Р.Р., Смеянович А.Ф., Головко А.М., Борисейко А.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

К вопросу о хирургическом лечении пациентов с опухолями спинного мозга

**Резюме.** Выполнен анализ результатов хирургического лечения пациен­тов за период с 2011 г. в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Прооперировано 76 пациентов с опухолями спинного моз­га, из них 23 пациента с опухолями интрамедуллярной локализации. Выпол­нялось комплексное исследование пациентов до и после удаления опухолей спинного мозга с использованием различных программ МРТ. Применение высокопольного МРТ, программы трактографии, интраоперационного ней­рофизиологического контроля позволило повысить радикальность удаления опухолей.

**Введение.** Одной из сложных и важных проблем неврологии и нейро­хирургии является ранняя диагностика и микрохирургическое лечение опу­холей спинного мозга. Первичные опухоли спинного мозга среди новооб­разований ЦНС составляют от 1,98 до 3% от всех органических заболеваний центральной нервной системы, а при сопоставлении с онкологическими забо­леваниями головного мозга до 15%, среди них экстрамедуллярные субдураль­ные новообразования встречаются чаще, достигая, по данным ряда авторов, 50-70% [1-3].

Из них наиболее часто встречаются менингиомы и невриномы и составля­ют 40-55%, соответственно, менингиомы - 20-25% и невриномы - 20-30%. Ча­стота встречаемости данной патологии в популяции достаточно низкая. Сре­ди взрослого населения экстрамедуллярные опухоли чаще диагностируются в возрасте от 40 до 60 лет [4-5]. Наибольшая выявляемость заболевания среди лиц трудоспособного возраста, а также возможность практически полного из­лечения и возвращения к труду при своевременной, адекватной диагностике и грамотном хирургическом лечении подчеркивает актуальность проблемы.

Трудности раннего установления диагноза связаны с тем, что в начальной стадии заболевания клинические проявления экстрамедуллярных интраду­ральных опухолей спинного мозга практически не имеют специфических осо­бенностей. Стадийность развития спинального компрессионного синдрома прослеживается далеко не всегда, причем каждая из стадий может характе­ризоваться особенностями начала и течения в зависимости от конкретных патофизиологических механизмов развития болезни, особенно при интраме­дуллярных опухолях [6-11]. По этим причинам многие пациенты длительное время получают лечение по поводу иных заболеваний нервной системы, та­ких как остеохондроз позвоночника, спинальный арахноидит, сирингомиелия и рассеянный склероз, и часто поступают в нейрохирургический стационар в далеко зашедшей стадии заболевания, когда удаление опухоли уже не приво­дит к желаемому функциональному восстановлению.

Результаты хирургического лечения первичных опухолей спинного мозга зависят от сроков заболевания, выраженности неврологического дефицита до операции, радикальности удаления опухоли, травматизации спинного моз­га, стабильности позвоночного столба и др. По данным ряда авторов, хорошие результаты лечения наблюдаются у 60-96% оперированных [2-8].

Ухудшение результатов хирургического лечения в поздней стадии заболе­вания объясняется тем, что в процессе роста новообразования приводят не только к механической компрессии спинномозговых структур, нарушениям ликвородинамики, но и к сдавлению сосудов, питающих спинной мозг. В спин­ном мозге развиваются сложные патофизиологические процессы, которые во многом определяются появлением ишемических нарушений. Нарушение спи­нального кровообращения в свою очередь изменяет течение заболевания и вызывает функциональные и морфологические изменения в спинном мозге. В поздней стадии оперативное вмешательство становится трудной задачей в связи с выраженными функциональными и морфологическими изменениями в спинном мозге. Очевидно, что ранняя диагностика и адекватное хирурги­ческое лечение опухолей спинного мозга остается одной из актуальных про­блем современной нейрохирургии.

Развитие нейрохирургии связано с использованием различных диагно­стических нейрорентгенологических методов исследования. С появлением магнитно-резонансной томографии (МРТ) решение проблемы ранней диа­гностики, а соответственно, и более успешного оперативного лечения паци­ентов с опухолями спинного мозга поднялось на качественно более высокий уровень. МРТ следует считать методом выбора в диагностике опухолей спин­ного мозга. Однако на сегодняшний день не существует специфических МРТ- признаков для разных по своей гистологической структуре опухолей. Ошибки в диагностике опухолей на догоспитальном этапе встречаются и по сей день, что связанно с неправильной интерпретацией клинических симптомов и МРТ- признаков. Подавляющее большинство пациентов лечатся по поводу дегене­ративных, воспалительных и сосудистых заболеваний. Поэтому вероятность позднего выявления данной патологии остается достаточно высокой.

В настоящее время очевидно, что практически все оперативные вмеша­тельства на спинном мозге должны производиться под микроскопом и с при­менением микрохирургической техники, с использованием интраопераци­онного нейрофизиологического мониторинга. Гистобиологические свойства опухоли спинного мозга в значительной степени определяют характер и темп спинальных ишемических нарушений. Большая часть ишемических наруше­ний диагностирована при сосудистых опухолях.

Тяжесть и распространенность патологии, ее прогрессирующий харак­тер, а также увеличение частоты осложнений при поздней диагностике и неадекватном хирургическом лечении требуют дальнейшего изучения этой проблемы.

**Цель работы.** Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с опухолями спинного мозга.

**Материалы и методы.** Выполнен анализ результатов хирургического ле­чения пациентов за период с 2011 г. в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Прооперировано 76 пациентов с опухолями спинного мозга, из них 23 пациента с опухолями интрамедуллярной локализа­ции. Выполнялось комплексное исследование пациентов до и после удаления опухолей спинного мозга с использованием различных программ МРТ. При­менение высокопольного МРТ, программы трактографии, интраоперацион­ного нейрофизиологического контроля позволило повысить радикальность удаления опухолей.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 25 до 70 лет; наличие у пациента экстра- или интрамедуллярной опухоли спинного мозга, верифицированной МРТ; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии де­компенсации.

Большинство пациентов поступило в нейрохирургический стационар с выраженным неврологическим дефицитом, около 20% от общего количества самостоятельно передвигались с трудом или нуждались в постороннем уходе.

Пациенты были распределены на группы в зависимости от локализации опухоли, метода оперативного вмешательства, гистологической природы опухоли.

В настоящее время на основании анализа полученных данных можно за­ключить следующее: наиболее характерными клиническими синдромами ин­трамедуллярных опухолей являются: боли, двигательные и чувствительные выпадения, нарушения функций тазовых органов. Все пациенты оперированы с применением микроскопа и нейрофизиологического мониторинга интра­операционно.

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенного исследования пока­зали, что клиническая картина заболевания довольно разнообразна и имеет свои особенности, обусловленные в первую очередь локализацией опухоли относительно отделов и поверхности спинного мозга. Установлено, что спи­нальные менингиомы достоверно чаще поражали спинной мозг на уровне грудного отдела позвоночника (80%).

В клинической картине экстрамедуллярных опухолей выделены 3 после­довательные стадии: ирритативных проявлений (I), частичного (II) и полного поперечного поражения спинного мозга (III). Вторая стадия соответствует фазе клинической компенсации, третья - клинической декомпенсации. Ло­кализация опухоли относительно поверхности спинного мозга влияет на характер течения и последовательность развития симптомов в I и II стадиях. У пациентов в III стадии - 5 человек, с грубо выраженной неврологической сим­птоматикой, клинические различия в зависимости от локализации опухоли по поперечнику спинного мозга практически отсутствуют. Установлено, что наи­более частыми начальными проявлениями заболевания были чувствитель­ные нарушения (60-70%), реже болевой синдром (30-40%) и наиболее ред­ко - двигательные расстройства (12%). Для пациентов с экстрамедуллярными опухолями характерен восходящий тип чувствительных и двигательных нару­шений, при этом в начальном периоде при латерализованном расположении опухоли характерна асимметричность симптоматики, особенно чувствитель­ных расстройств: нарушения поверхностных видов чувствительности в 80% начинались на стороне расположения опухоли и в 20% на противоположной. Нарушение поверхностной чувствительности независимо от сегментарной локализации экстрамедуллярной опухоли встречались достоверно чаще, чем глубокой. Установлено, что на характер чувствительных расстройств досто­верно влияет локализация по поперечнику спинного мозга: нарушения по­верхностной чувствительности чаще встречались при латерализованном рас­положении экстрамедуллярных опухолей, глубокой чувствительности - при дорсальном. У пациентов с дорсальным расположением опухолей нарушения глубокой чувствительности являлись первыми проявлениями заболевания. У пациентов во II стадии явления спастики чаще преобладали над выраженно­стью парезов. Периферические парезы выявлены у 35% пациентов. Перифе­рические парезы в ногах наблюдались у всех пациентов с экстрамедуллярны­ми опухолями на уровне корешков конского хвоста.

Наиболее типичным видом болевого синдрома были корешковые боли (90%), чаще наблюдавшиеся при вентролатеральной локализации. Важно подчеркнуть, что корешковый болевой синдром не является типичным про­явлением экстрамедуллярных опухолей. Он отмечен у 20% пациентов (с ме­нингиомами на уровне корешков конского хвоста) был первым симптомом заболевания. В остальных наблюдениях корешковые боли присоединялись во II стадии, на фоне имевшейся стойкой проводниковой симптоматики.

Проводниковые боли отмечены у 25% пациентов; они не были изолирован­ными и появлялись на фоне оболочечных болей во II стадии.

Нарушения функции тазовых органов достоверно чаще отмечены при ло­кализации экстрамедуллярных опухолей на уровне грудного и поясничного отдела спинного мозга и корешков конского хвоста. Нарушение мочеиспуска­ния имело место у 35%. У пациентов во II стадии не выявлено достоверной связи между возникновением тазовых нарушений и локализацией экстраме­дуллярных опухолей относительно поперечника спинного мозга.

Несмотря на имеющиеся особенности в клинических проявлениях экс­трамедуллярных опухолей, наш опыт показывает, что правильный и своевре­менный диагноз этого заболевания может быть установлен только при ком­плексном клинико-инструментальном обследовании пациентов. Из методов нейровизуализации предпочтительной является МРТ. Во всех случаях экстра­медуллярных опухолей методом нейровизуализации определяли наличие но­вообразования, компремировавшего соответствующий отдел спинного мозга. МРТ выявила, что наиболее характерным было дорсо- и вентролатеральное расположение экстрамедуллярных опухолей, встретившееся в 60% случаев.

Хирургическое лечение пациентов с экстрамедуллярными опухолями до­вольно эффективно. Ранние результаты операций оценены как хорошие у 90% пациентов, удовлетворительные - у 10%. Нами выявлено, что основными пред­операционными факторами, достоверно увеличивающими риск неудовлетво­рительного функционального исхода вмешательства, являются проведение операции в фазе полного поперечного поражения спинного мозга, вентраль­ное расположение опухоли. Установлено, что оптимальным сроком проведе­ния хирургического лечения является I - начало II стадии. При проведении операции в указанный срок частота хороших результатов достоверно выше. Определены факторы, достоверно влияющие на радикальность операции. Субтотальное удаление опухолей (3%) проведено пациентам при вентраль­ном расположении опухоли и петрификации матрикса вентрально и вентро- латерально расположенных экстрамедуллярных опухолей. После операции в 12% наблюдений отмечалось временное нарастание неврологической сим­птоматики. Ухудшение состояния неврологических функций пациентов встре­чалось достоверно чаще при вентральной локализации экстрамедуллярных опухолей, полной их петрификации или петрификации матрикса вентрально и вентролатерально расположенных экстрамедуллярных опухолей. На мо­мент выписки из стационара отрицательная неврологическая динамика по сравнению с предоперационным состоянием сохранялась у 5% пациентов.

Основной целью совершенствования техники хирургического удаления опухолей является уменьшение травматичности операции, что особенно ак­туально у пациентов с интрамедуллярными опухолями.

Интрамедуллярные опухоли чаще доброкачественные и растут медленно, по распространению они являются наименее благоприятными с точки зрения возможности их хирургического удаления. Радиотерапия, по данным ряда исследований, не всегда эффективна даже при радикальном удалении опу­холи. Применение нейрофизиологического интраоперационного контроля позволяет прогнозировать радикальность удаления опухоли и неврологиче­ский статус в послеоперационном периоде.

В настоящее время на основании анализа полученных дынных можно за­ключить следующее: наиболее характерными клиническими синдромами интрамедуллярных опухолей являются боли, двигательные и чувствительные выпадения, нарушения функций тазовых органов. Нами установлена зависи­мость клинических проявлений заболевания от объема и локализации опухо­ли. Однако ввиду незначительного количества наблюдений пока не удалось определить четкую зависимость между проявлениями этих симптомов и ги­стологической природой опухоли.

Методом выбора в лечении эпендимом, можно считать, по возможности тотальное удаление опухоли. Пациентам с опухолями спинного мозга необ­ходимо как можно в более ранние сроки от начала заболевания производить МРТ-исследование. Необходимо изменить отношение по вопросу тактики уда­ления опухолей спинного мозга в пользу радикальности вмешательства - по возможности тотального и субтотального, что связано с внедрением в меди­цинскую практику новых операционных технологий. Целесообразность пар­циального удаления опухолей обуславливает необходимость проведения в последующем лучевой терапии.

**Заключение.** Наиболее информативным методом диагностики опухолей спинного мозга является контрастная магнитно-резонансная томография. Основными предоперационными факторами, достоверно увеличивающи­ми риск неудовлетворительного функционального исхода вмешательства, являются: проведение операции в фазе полного поперечного поражения спинного мозга, вентральное расположение опухоли. Точный выход на опу­холь спинного мозга и удаление ее без тракции спинного мозга обеспечива­ет наиболее благоприятный результат. Показаниями к оперативному лече­нию опухолей позвоночника является компрессия спинного мозга, стойкий болевой синдром и нарастающий неврологический дефицит. Применение малоинвазивных доступов с максимальным сохранением костных структур в сравнении с традиционными хирургическими методами позволяет умень­шить тракцию и, следовательно, травматизацию спинного мозга и его кореш­ков, обеспечивает меньшую выраженность очаговой симптоматики и более высокий уровень качества жизни пациентов в послеоперационном периоде.

Литература

1. Ахадов, Т.А. Магнитно-резонансная томография при опухолях спинного мозга / Т.А. Ахадов, А.К. Кравцов, И.Ю. Сачкова // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 1996. -№1.-С.30- 32.
2. Воронович, И.Р. Опухоли позвоночника / И.Р. Воронович, Л.А. Пашкевич. Минск: Бел. центр науч. мед. информ., 2000. - 240 с.
3. Тиходеев, С. А. Мини-инвазивная хирургия позвоночника / С. А. Тиходеев. СПб., 2005. - 96 с.
4. Кочережкин, Б.А. Клиника, диагностика и микрохирургическое лечение экстрамедуллярных опухолей спинного мозга:. Автореф, дис. . канд. мед. наук / Б. А. Кочережкин. М., 2003.
5. Пастушин, А. И. Хирургическое лечение больных старших возрастных групп при компрессии спинного мозга менингиомами / А. И. Пастушин // Нейрохирургия. 1983. - Вып. 16. - С. 31 - 34.
6. Слынько, Е. И. Хирургическая техника и результаты лечения интрамедул­лярных объемных новообразований / Е. И. Слынько, А. В. Муравский // Нейрохирургия. 2001. - № 2. - С. 23 - 32.
7. Евзиков, Г. Ю. Динамика двигательных нарушений после удаления эпенди­мой спинного мозга / Г. Ю. Евзиков // Вестн. практ. неврол. 1999. - № 5. - С. 132-134.
8. Евзиков Г., Крылов В., Яхно Н. Хирургическое лечение внутримозговых спи- нальпых опухолей. «ГЭОТАР-Медиа», Москва (2006).
9. Киндаров, 3.Б. Диагностика интрамедуллярных опухолей с целью выра­ботки тактики лечения: Дис. . канд. мед. наук / 3.Б. Киндаров. Москва, 2004. - 144 с.
10. Cooper P.R. Outcome after operative treatment of intramedullary spinal cord tumors in adults: intermediate and long -term results in 51 patients. // Neurosurgery. 1989. - 25(6). - 855 -859.
11. Cristante L. and Herrmann H.D. Surgical management of intramedullary spinal cord tumors: functional outcome and sources of morbidity. // Neurosurgery. 1994, - 35(1). - 69-74; discussion 74-6.

УДК 616.832.9-008.7-004

Смеянович А.Ф.1, Сидорович Р.Р.1, Головко А.М. 1, Чапко И.Я.2, Карпенко Е.А.3, Борисейко А.В.1

1. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
2. Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь
3. Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации, Минск, Беларусь

Лечение пациентов с интрамедуллярными опухолями спинного мозга

**Резюме.** Выполнен анализ результатов хирургического лечения паци­ентов с интрамедуллярными опухолями за период с 2010 г. в нейрохирур­гических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Прооперировано 32 пациента c интрамедуллярными опухолями. Выполнялось комплексное исследование пациентов до и после удаления опухолей спинного мозга с ис­пользованием различных программ МРТ. Применение высокопольного МРТ, программы трактографии, интраоперационного нейрофизиологического контроля позволило повысить радикальность удаления опухолей.

**Введение.** Интрамедуллярные опухоли спинного мозга - неоднород­ная группа опухолей, имеющих разную гистологическую природу, разный характер роста (отграниченные, инфильтративные) и объединенные одним принципиальным признаком - изначальным ростом внутри спинного мозга. В литературе ИМОСМ обозначают аббревиатурой IMSCT - IntraMedullary Spinal Cord Tumor. Данные опухоли являются редкой патологией и состав­ляют лишь 2-10% всех опухолей ЦНС. Среди всех опухолей позвоночного канала интрамедуллярные новообразования составляют около 20% у взрос­лых. ИМОСМ - это опухоли глиального ряда (90-95% всех интрамедуллярных опухолей): эпендимома, астроцитома, ганглиоглиома и неглиальные опухоли: гемангиобластома, параганглиома, первичная лимфома спинного мозга, мета­стазы, примитивная нейроэктодермальная опухоль и др.

У взрослых наиболее частой глиальной опухолью является эпендимома: 15-20% от всех опухолей спинного мозга и 65% всех глиальных интрамедул­лярных новообразований (тогда как у детей чаще обнаруживаются астро­цитомы). Эпендимомы развиваются из эпендимарных клеток центрального канала, поэтому могут встречаться на всем протяжении спинного мозга и его конечной нити. Эпендимомы - это доброкачественные медленно растущие опухоли, отличаются обильным кровоснабжением и могут сопровождать­ся кровоизлияниями; в 45-50% случаев содержат различной величины ки­сты. Астроцитома составляет 24-30% интрамедуллярных новообразований. Из них (астроцитом) около 75% - доброкачественных, 25% - злокачественных. У взрослых встречается чаще в грудном отделе спинного мозга, поражаются, как правило, несколько сегментов. Около 1/3 астроцитом содержат различ­ные размеры кисты. Интрамедуллярные метастазы редки (2 случая). По дан­ным аутопсии среди всех онкологических пациентов они обнаруживаются всего лишь в 0,9-2,1% случаев. Большинство метастазов являются одиночны­ми образованиями, вовлекающими от двух до трех позвоночных сегментов. Среди первоисточников метастазов в спинной мозг лидируют карцинома лег­ких и рак молочной железы.

Клиническая картина опухолей спинного мозга напрямую зависит от их размера и локализации. В клинической картине чаще преобладают такие сим­птомы, как локализованная боль в спине, особенно по ночам, корешковые боли, парестезии, слабость в конечностях, нарушение походки, дисфункция кишечника и мочевого пузыря. Также может возникать синдром Броун - Сека- ра. Реже наблюдается острая головная боль, связанная с субарахноидальным кровоизлиянием. Чаще всего симптомы заболевания прогрессируют медлен­но и постепенно, за исключением случаев интрамедуллярных метастазов. Нужно отметить, что чувствительные нарушения обычно появляются раньше и развиваются быстрее, чем двигательные. Этот феномен скорее всего связан с более частым центральным расположением интрамедуллярных опухолей, при котором есть большая вероятность поражения перекреста спиноталами­ческих трактов.

**Цель исследования.** Улучшить результаты хирургического лечения паци­ентов с интрамедуллярными опухолями.

**Материалы и методы.** В период с 2010 по 2017 г. в РНПЦ неврологии и нейрохирургии оперировано 32 пациента с интрамедуллярными опухолями, среди них мужчины и женщины составили примерно одинаковое количество (18 и 14 соответственно). Выполнялось комплексное исследование пациентов до и после удаления опухолей спинного мозга с использованием различных программ МРТ мощностью 3 Тс.

Методы лучевого обследования, применявшиеся до внедрения магнитно­резонансной томографии (МРТ) в клиническую практику, часто не могли дать точного представления о распространенности и характере опухолевого про­цесса в спинном мозге. Появление МРТ, которая позволяет четко визуализи­ровать не только спинной мозг, но и такие его структурные изменения, как кисты, отек и кровоизлияния, существенно повысило значимость неинвазив­ной диагностики опухолей спинного мозга. МРТ по сей день остается методом выбора при данной патологии. Помимо очагового изменения МР-сигнала от относительно вещества спинного мозга, существует три основных признака, которые характеризуют интрамедуллярные опухоли на МРТ: наиболее цен­ный признак - увеличение объема спинного мозга; при отсутствии утолще­ния спинного мозга необходимо прежде всего рассматривать неопухолевые причины миелопатии. Важным является накопление контраста, т.к. подавляю­щее большинство ИМОСМ в той или иной степени его накапливают, при этом отсутствие контрастирования при увеличении толщины спинного мозга не исключает опухоль. Более 70% всех интрамедуллярных опухолей ассоцииро­вано с кистами; при этом выделяют два основных типа кист - опухолевые и неопухолевые. Неопухолевые кисты возникают вследствие расширения цен­трального канала и располагаются краниально или каудально относительно опухоли, стенки этих кист не накапливают контраст. Неопухолевые кисты, как правило, уменьшаются или полностью исчезают после удаления новообразо­вания; природа кист неопластического характера различна, они могут обра­зовываться в результате опухолевого распада и дегенерации или в результате продукции секрета самими клетками опухоли. Такие кисты расположены вну­три опухоли, их стенки обычно накапливают контрастное вещество. Наиболее часто неопластические кисты встречаются в составе астроцитарных опухолей (сирингогидромиелия также является частой находкой при опухолях спинно­го мозга, она сопровождает примерно 50% интрамедуллярных новообразова­ний) [1, 3, 4, 7].

Клиническая картина не всегда позволяет разграничить опухолевые и не­опухолевые причины миелопатий. Для интрамедуллярных опухолей характер­но медленное, неуклонно прогрессирующее развитие неврологических сим­птомов. Боли и чувствительные расстройства обычно опережают появление моторных нарушений. При выявлении клинических признаков миелопатии, развившейся остро, подостро или имеющей хроническое прогрессирующее течение, необходимо провести МРТ с контрастированием соответствующе­го отдела позвоночника. Исследование позволит оценить объем и характер поражения, а также активность процесса. Большинство ИМОСМ при МРТ вы­глядят достаточно типично, особенно если содержат кистозный компонент. Трудности при дифференциальной диагностике возникают, как правило, в случае солидных астроцитом спинного мозга, которые не имеют четких границ и могут симулировать воспалительный процесс или миелоишемию. Течение интрамедуллярных опухолей отличается отсутствием корешковых болей. Ран­ним проявлением интрамедуллярных новообразований являются сегментар­ные расстройства чувствительности, носящие диссоциированный характер.

По мере своего роста опухоль постепенно сдавливает боковые канатики спинного мозга, и отмечается проявление двусторонних двигательных и чув­ствительных расстройств. В результате поражения передних и боковых рогов спинного мозга возникают двусторонние периферические парезы, а также ве­гетативно-трофические расстройства. Блокада субарахноидального простран­ства проявляется значительно позже, чем при экстрамедуллярных опухолях.

**Результаты и обсуждение.** Результаты хирургического лечения во мно­гом зависят от гистологической природы опухоли. Однако учитывая, что боль­шинство интрамедуллярных опухолей доброкачественного генеза, стрем­ление к тотальной резекции во многих случаях становится перспективной и оправданной, особенно при эпендимомах [2, 5, 6, 8]. Это некапсулированные опухоли, рыхлые, хорошо отграничены и не инфильтрируют окружающий спинной мозг, местами спаянные с ним, но поддаются в большинстве случа­ев радикальному удалению. В противном случае при инфильтративном росте опухоли тотальное удаление чревато развитием необратимых неврологиче­ских нарушений. В нашем случае тотальная резекция была достигнута у 29 па­циентов, тогда как субтотальная резекция была выполнена у 2. Биопсия была выполнена у одного пациента.

По гистологическому строению распределение было следующим: эпенди­момы составили 17 случаев, астроцитомы - 12 (в 3 случаях анапластические), другие - 3 (ангиома, метастаз, дермоид). По уровню поражения: в шейном от­деле - 16, в грудном - 10, в 6 случаях опухоль начиналась на уровне конуса спинного мозга. Опухоли занимали один уровень у 5 пациентов, два - у 11, три - у 7, и четыре уровня или более - у 9 пациентов.

Применение высокопольного МРТ, программы трактографии, интраопе­рационного нейрофизиологического контроля позволило повысить ради­кальность удаления опухолей.

Опыт хирургического лечения интрамедуллярных опухолей говорит о том, что длительная остановка роста опухоли или даже излечение достигает­ся только путем микрохирургической резекции и зависит от полноты ее уда­ления. Улучшение методов диагностики и визуализации структур спинного мозга, развитие микрохирургической техники и малоинвазивных доступов позволило значительно расширить показания к хирургии и улучшить резуль­таты лечения (в т.ч. уменьшить рецидивы заболевания).

На настоящий момент лучевую терапию при ИМОСМ (кроме очевидных случаев с множественными метастазами) не рассматривают в качестве пер­вичного лечебного воздействия. Сейчас наиболее распространенной так­тикой в лечении ИМОСМ является операция с целью максимально возмож­ного безопасного удаления опухоли. При обнаружении доброкачественной опухоли, даже при условии ее нерадикального удаления, рекомендуется наблюдение за пациентом с проведением регулярных контрольных МРТ. При появлении признаков прогрессии остатков опухоли или при рециди­ве - повторная операция и только после этого решение вопроса о лучевой терапии.

Химиотерапию в лечении злокачественных ИМОСМ используют споради­чески и по схемам, аналогичным лечению подобных интракраниальных опу­холей. Ее влияние на прогноз и результаты лечения на сегодняшний день не доказаны.

Прогноз и трудоспособность пациентов после удаления интрамедулляр­ных опухолей определяются степенью злокачественности и локализацией опухоли. Доброкачественные опухоли обычно развиваются медленно. По­сле операции, особенно в ранних стадиях, у 60-80% пациентов восстанав­ливается трудоспособность. Прогноз неблагоприятен при метастатических опухолях.

При неоперабельности злокачественной опухоли пациентам дают I группу инвалидности бессрочно. Пациентам, которым удалялась интрамедуллярная опухоль, даже при благоприятном исходе операции вопрос о трудоспособ­ности решается в зависимости от того, до какой степени произойдет восста­новление функций спинного мозга на фоне проводимых курсов медицинской реабилитации.

С учетом медицинских, психологических и социальных факторов необхо­димо определять следующие категории (градации) реабилитационного по­тенциала: высокий, средний или низкий.

Высокий реабилитационный потенциал позволяет рассчитывать на пол­ную обратимость или компенсируемость функциональных нарушений или возможности компенсации (в том числе техническими средствами) патологии на уровне ФК-1 (незначительные или легкие нарушения функций до 25%) без явного ограничения жизнедеятельности, в том числе полное восстановление трудоспособности или незначительное ее ограничение.

К реабилитантам с высоким реабилитационным потенциалом относятся лица с незначительными или умеренными нарушениями функций вследствие заболевания; быстрым регрессом симптоматики, при благоприятном течении восстановительного периода на фоне преимущественно немедикаментозной поддерживающей терапии.

Средний реабилитационный потенциал позволяет рассчитывать на ча­стичную обратимость функциональных нарушений (до ФК1-2). Он также опре­деляется при наличии сопутствующей патологии или низкой мотивации на труд. Эти нарушения приводят к значительному ограничению трудоспособно­сти, другие критерии нарушаются в легкой степени (ФК-1).

К реабилитантам со средним реабилитационным потенциалом относятся лица с умеренными, но стойкими нарушениями функций вследствие основно­го и сопутствующих заболеваний, с умеренно выраженным синдромом взаим­ного отягощения; при медленном и неполном регрессе симптоматики на фоне поддерживающего лечения; при умеренном снижении физической работо­способности и способности к психоэмоциональным нагрузкам, которые могут быть в дальнейшем сохранены или повышены в результате медицинской реа­билитации; с адекватной внутренней картиной болезни; с благоприятным кли­ническим прогнозом по результатам клинико-эргометрического наблюдения; имеющие положительную трудовую установку или с возможностью ее кор­рекции при реализации некоторых условий; профпригодные к выполнению работы в своей профессии, но со снижением объема, или имеющие возмож­ности для переобучения в новой показанной профессии меньшего объема.

К реабилитантам с низким реабилитационным потенциалом относятся лица со значительными нарушениями функций вследствие основного заболе­вания или с тяжелым синдромом взаимного отягощения при сочетании 2 и более заболеваний с выраженными нарушениями функций (чаще всего соче­тание двигательных и выраженных нарушений функции тазовых органов); при сохраняющейся симптоматике, несмотря на постоянное комплексное курсо­вое и поддерживающее лечение; при низкой физической работоспособности с незначительной ее динамикой или без динамики в течение 1-2 и более лет (несмотря на проведение реабилитационных мероприятий); при незначи­тельном эффекте медицинской реабилитации; при неадекватной внутренней картине болезни с преобладанием эгоцентрического типа отношения к бо­лезни и лечению; профпригодные к труду со значительными ограничениями в своей профессии или иной, подобранной с учетом ранее приобретенных про­фессиональных навыков; при возможности рационального трудоустройства в специально (индивидуально) созданных условиях.

При высоком реабилитационном потенциале основными задачами реаби­литации являются: повысить до требований основной профессии физическую или умственную работоспособность, сниженную в результате возникшего за­болевания; сформировать адекватное отношение к болезни и лечению; воз­вратить к основной профессии (без ограничений в труде) или обучить новой показанной профессии (в случае ограничения трудоспособности) с последую­щим рациональным трудоустройством.

При среднем реабилитационном потенциале основными задачами реа­билитации являются: уменьшить степень функциональных и патоморфоло- гических изменений, обусловленных патологией; стабилизировать клиниче­ское течение хронических сопутствующих заболеваний и уменьшить тяжесть нарушений функций; повысить физическую или умственную работоспособ­ность; сформировать адекватное отношение к болезни и лечению; оптими­зировать методику лечения с проведением постоянно поддерживающего лечения в случае нестабильного течения процесса; обеспечить возможность работы в своей профессии или обеспечить ее продолжение с уменьшением объема; возвратить к работе после переобучения в новой показанной про­фессии; при необходимости провести эффективную коррекцию трудовой установки.

При низком реабилитационном потенциале у лиц с положительной трудо­вой установкой: получить умеренный или даже незначительный клинический эффект со стабилизацией течения заболевания; повысить, хотя бы незначи­тельно, работоспособность; выработать более адекватное отношение к болез­ни и лечению, которое должно быть постоянно поддерживающим и комплекс­ным, с проведением повторных курсов; обеспечить продолжение трудовой деятельности в специально созданных условиях и с использованием профес­сиональных навыков и знаний.

Низкий реабилитационный потенциал позволяет рассчитывать на сохра­нение имеющихся нарушений до уровня ФК-3 или компенсируемость патоло­гии доступными средствами до этого. Этот реабилитационный потенциал, как правило, имеют лица со значительными стойкими ограничениями жизнедея­тельности (от 50 до 75% и выше).

Оценка реабилитационного потенциала выполняется для реабилитаци­онного прогнозирования и назначения реабилитационных мероприятий на ближайший год. От точности оценки интегрального показателя реабилитаци­онного потенциала и его профессионально-трудовой составляющей зависит правильность подбора реабилитационных назначений и их реализация.

**Выводы:**

1. Применение микрохирургической техники и малоинвазивных доступов позволяют значительно улучшить результаты лечения и уменьшить про­цент рецидивов интрамедуллярных опухолей спинного мозга.
2. При хирургическом удалении интрамедуллярных опухолей важным усло­вием является оценка анатомических ориентиров при проведении задней продольной миелотомии, а также широкое обнажение мягкой мозговой оболочки, соответственно размерам опухоли.
3. При четкой визуализации границ опухоли и отсутствии инфильтративного роста необходимо стремиться к радикальному ее удалению. В противном случае вследствие опасности развития неврологических осложнений по­пытка полного удаления лишена смысла.
4. МРТ-диагностика с разрешением желательно 3 Тс с контрастированием и четким определением границ опухоли, трактография является непремен­ным условием предоперационного этапа и послеоперационного контро­ля радикальности ее удаления.

Литература

1. Ахадов Т.А. Магнитно-резонансная томография при опухолях спинного мозга / Т. А. Ахадов, А. К. Кравцов, И. Ю. Сачкова // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 1996. -№1.-С.30- 32.
2. Евзиков Г.Ю., Шашкова Е.В. Клиника, диагностика и хирургическое лечение интрамедуллярных опухолей верхне-шейных сегментов спинного мозга; Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Московской медицин­ской академии им. И.М. Сеченова //Журн. «Нейрохирургия». - 2008.-№3. - С. 13-18.
3. Киндаров, 3.Б. Диагностика интрамедуллярных опухолей с целью выработ­ки тактики лечения: Дис. канд. мед. наук / 3. Б. Киндаров. М., 2004. - 144 с.
4. Кушель Ю.В. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга. Часть 1 (эпиде­миология, диагностика, принципы лечения) // Журн. «Нейрохирургия». - 2008. - №3. - С. 9-17.
5. Кушель Ю.В. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга. Часть 2 (ИМОСМ) - особенности хирургического лечения. Часть 2. // Журн. «Нейрохирур- гия».-2008. - №3. - С. 9-16.
6. Кочережкин, Б.А. Клиника, диагностика и микрохирургическое лечение экстрамедуллярных опухолей спинного мозга:. Автореф, дис. канд. мед. наук / Б. А. Кочережкин. М., 2003.
7. Савинцева Ж.И. Лучевая диагностика интрамедуллярных опухолей спин­ного мозга: собственные клинические наблюдения и обзор литературы Ж.И. Савинцева, Т.Н. Трофимова, Л.Н. Прахова, Ю.В. Назинкина, Т.Ю. Сквор­цова // Лучевая диагностика и терапия 2014. - №2. - С. 12-17.
8. Слынько, Е. И. Хирургическая техника и результаты лечения интрамедул­лярных объемных новообразований / Е.И. Слынько, А.В. Муравский // Ней­рохирургия. 2001. - № 2. - С. 23-32.

УДК 616.89.02 613.86.70

Григорьева И.В.

Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь

Психотерапия в процессе дестигматизации пациентов с эпилепсией

**Резюме.** Разработанная в результате исследования психотерапевтическая программа для пациентов с эпилепсией позволяет проводить процесс дестиг­матизации и способствовать восстановлению психосоциального функциони­рования.

**Введение.** Страдающие эпилепсией люди в значительной степени под­вержены стигматизации и дискриминации, вызывающей значительный уро­вень психологической травматизации [1]. Действующие законодательные положения в разных странах значительно ограничивают социальную актив­ность, приводя к социальной дезадаптации пациентов и изоляции в связи ограниченной ориентацией в этом заболевании общества [2, 3].

Психологическая нагрузка, обусловленная контактом или проживанием с человеком, у которого есть эпилепсия, приводит часто к значительному эмо­циональному напряжению со стороны родственников, относительно частоты и структуры приступов, которое по принципу обратной связи отрицательно сказывается на самом пациенте. Решение вопросов адаптации микросоциаль- ной среды относительно пациентов с эпилепсией представляет актуальность не только для преодоления эффектов стигматизации, но и для их психологиче­ской адаптации от негативных реакций социального окружения [5, 6].

Наиболее деформированными у пациентов с эпилепсией являются сто­роны жизненного функционирования, которые непосредственно ассоции­рованы с приступами и их последствиями: физическая безопасность и защи­щенность; зависимость от пожизненного приема препаратов и изменений лечения, частого физического дискомфорта; когнитивные нарушения и по­вышенная утомляемость; переизбыток отрицательных и недостаток положи­тельных эмоций; сексуальные отношения; финансовые трудности; ограничен­ные возможности в развлечениях, отдыхе и приобретении новых навыков. Эти особенности определяют специфику выбора терапевтических мишеней для проведения психотерапевтических воздействий, направленных на изменение системы отношений пациента к качеству жизни и имеющимся последствиям эпилептического процесса. Своевременность оказания психотерапевтиче­ской помощи способствует значительному улучшению перспективы восста­новления социального функционирования, личностного развития.

**Цель исследования.** Оценить эффективность действия психотерапевти­ческой программы у пациентов с психическими и поведенческими расстрой­ствами при эпилепсии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 53 пациента с на­личием в личном анамнезе согласно МКБ-10 диагнозов из рубрик F06.4-F06.7, F07.0 вследствие G.40.0-G.40.06, длительность заболевания не более 20 лет, возраст от 25 до 55 лет. Они были разделены на две сопоставимые группы численностью 30 и 23 человека. Пациентам основной группы (I) в дополнение к стандартной медикаментозной терапии была проведена психотерапевтиче­ская программа, включающая релаксационные и ресурсные технологии, про­должительностью 20 встреч; пациенты контрольной группы (II) получали ме­дикаментозную терапию противосудорожными лекарственными средствами.

Методы исследования: клинико-психопатологический с использованием исследовательских диагностических критериев МКБ-10 V раздела; шкала ре­активной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера Ч.Д., модифициро­ванная и адаптированная Ханиным Ю.Л. (1976), госпитальная шкала тревоги (А) и депрессии (D) - Hospital Anxiety and Depression Sсale (HADS) - Зигмонд A., Снайт Р. (1983).

В I группе наблюдалось 30 пациентов: 24 женщин (80%) и 6 мужчин (20%), во II группе - 23 пациента: 15 женщин (65,2%) и 8 мужчин (34,8%).

**Результаты и обсуждение.** При поступлении в жалобах пациентов пре­валировали: снижение памяти, значительное чувство тревоги относительно возможности ухудшения состояния, опасение возможной травматизации тела, снижение настроения до и после приступов. Проявления стигматизации отмечали 40% пациентов преимущественно при начале заболевания в дет­ском возрасте, в основном со стороны одноклассников - «меня постоянно в детстве дразнили и обзывали эпилептиком». 80% пациентов отмечали в своем жизненном опыте психологическую травматизацию от социальных ограниче­ний в обучении и трудоустройстве и имели на момент лечения вторую группу инвалидности. В процессе психотерапии выявлен высокий уровень самостиг- матизации и собственного обесценивания: чувства подавленности в связи с потерей работы, невостребованности, обремененности и вины перед родны­ми, изоляции в связи с заболеванием.

Психотерапевтическая программа включала три последовательных блока: 1) нервно-мышечная релаксация (10 сеансов) - освоение пациентами навы­ков релаксации для снятия телесного напряжения, сформированного в те­чение длительного периода эпилептического процесса;

1. дестигматизация (5 сеансов) - освобождение памяти от негативных вос­поминаний и травмирующего стигматизационного опыта;
2. формирование позитивных моделей поведения (5 сеансов) - освоение технологий оказания самопомощи и совладания с эпилептическим дис­трессом, обучение работе с антистрессовыми телесными зонами для ни­велирования отрицательных последствий до и после приступа, подключе­ние ресурсов изменения и собственной ресоциализации в будущем.

Проведенный анализ показал наличие умеренно выраженной РТ у пациен­тов обеих групп до проведения психотерапии - 31,07±2,1; 30,65±2,86; и сниже­ние ее до уровня низких показателей после терапии - 22,13±1,72; 29,22±2,45 (p<0,05) в I группе. Выявлено наличие высоких показателей ЛТ в I и II группах до психотерапии - 51,6±1,81; 48,39±1,76; и снижение уровня ЛТ в I группе после терапии до умеренного уровня 40,57±1,63 (p<0,001). Полученные результаты характеризуют статистически значимое снижение по обоим уровням РТ и ЛТ в I группе (p<0,05), что подтверждает значительное снижение психоэмоцио­нального напряжения и разрешение важных вопросов, связанных с эпилеп­тическим дистрессом после прохождения психотерапевтической программы.

Анализ показателей по шкале HADS показал повышение до уровня суб­тревоги в I и II группах до проведения психотерапии - 8,6±0,85; 8,22±0,96 и депрессии - 6,4±0,69; 7,22±1,03 соответственно. Отмечено значительное сни­жение показателей по обеим шкалам A и D после психотерапии - 4,6±0,48; 3,87±0,46 (p<0,001) в I группе по обеим шкалам и отсутствие динамики пока­зателей во II группе - 7,65±0,91; 6,65±1,13 (p>0,05). Изменение психоэмоцио­нального состояния и снижение уровней тревоги и депрессии в I группе под­тверждают эффективность применения психотерапевтической программы в процессе дестигматизации и реабилитации.

**Заключение.** Наличие высокой личностной тревожности подтверждает склонность к снижению самооценки у пациентов с эпилепсией и необходи­мость применения психотерапевтической программы в процессе дестигмати­зации и реабилитации.

Литература

1. Ястребов, В.С. Применение метода анализа иерархий в практике психосо­циальной реабилитации и в программе дестигматизации: методические рекомендации / В.С. Ястребов, В.Г. Митихин, И.И. Михайлова и др.; Науч. центр психического здоровья РАМН. - М., Изд-во ЗАО Юстицинформ, 2009. - 26 с.
2. Baskind, R. Epilepsy-associated stigma in sub-Saharan Africa: The social landscape of a disease / R. Baskind, G.L. Birbeck // Epilepsy Behav. - 2005. - № 7 (1) P. 68-73.
3. Sartorius, N. Fighting stigma: theory and practice / N.Sartorius // The Image of Madness/ ed. by Guimon J., Fisher W., Sartorius N. - Basle - 1999. - P. 96-105.
4. Вассерман, Л.И. Психологическая структура качества жизни больных эпи­лепсией. / Л.И. Вассерман, В.А. Михайлов, С.Д. Табулина // Пособие для вра­чей. - СПб.: Психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева, 2008. - 22 с.
5. Тюменкова, Г.В. Стигматизация и дискриминация больных эпилепсией / Г.В. Тюменкова, А.А. Портнова, З.И. Кекелидзе // Российский психиатриче­ский журнал, 2005, № 4, стр. 51-57.

УДК 616.711.6-089

Юрченко С.М., Свечников И.В.

Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь

Малотравматичная транспедикулярная фиксация позвоночника при повреждениях грудного и поясничного отделов

**Резюме.** Целью проведенного исследования являлись: изучение возмож­ности выполнения транспедикулярной фиксации позвоночника из малотрав­матичных доступов с использованием имеющегося в наличии инструмента­рия, оценка удобства в работе, оценка результатов хирургического лечения, определение недостатков и сложностей в работе и путей их устранения. За пе­риод порядка 2 лет выполнено 13 хирургических вмешательств из малотрав­матичных доступов, 8 операций проведено с использованием компьютерной хирургической навигации. Операции выполнялись при следующих патологи­ях: переломы грудных позвонков - 3, переломы поясничных позвонков - 10. В послеоперационном периоде всем пациентам выполнено компьютерно­томографическое (КТ) обследование. Расположение металлоконструкции у всех пациентов корректное. У троих пациентов в течение месяца выявлен раз- монтаж металлоконструкции с одной стороны, по поводу чего выполнялось повторное хирургическое вмешательство.

Использование малотравматичной методики имеет свои преимущества и недостатки. К преимуществам можно отнести снижение кровопотери во время операции; отсутствие необходимости выполнения широкого хирургическо­го доступа исключает денервацию и деваскуляризацию паравертебральной мускулатуры, что в свою очередь в небольшой степени сказывается на функ­циональном состоянии мышц в послеоперационном периоде, уменьшая боле­вой синдром и давая возможность начать реабилитацию в максимально ран­ние сроки. К недостаткам же стоит отнести сложности при установке винтов и монтаже металлоконструкции, что объясняется ограниченностью обзора и отсутствием необходимого монтажного инструментария и что вынудило нас к некоторому расширению доступа, чем и объясняется название методики как «малотравматичная», а не «малоинвазивная», это же влечет за собой и удли­нение времени операции. Использование навигации в значительной степени позволило повысить точность установки винтов. Исходя из всего этого, можно сделать вывод о том, что предложенная методика имеет право на жизнь и есть пути ее совершенствования, в основном за счет разработки специального мон­тажного инструментария.

**Введение.** Использование транспедикулярной фиксации позвоночника в последние десятилетия является «золотым стандартом» стабилизации по­следнего. Традиционная методика транспедикулярной фиксации сопрово­ждается выполнением широкого хирургического доступа к задним элемен­там тел позвонков, что сопровождается денервацией и деваскуляризацией паравертебральной мускулатуры на большом протяжении, что в последую­щем сказывается на ее функциональном состоянии. Существует ряд патоло­гических состояний, в лечении которых из заднего хирургического доступа требуется только фиксация, без необходимости широкого доступа к задним элементам позвонков. Для этих целей в последние годы различными фирма­ми-производителями металлоконструкций разработан монтажный инстру­ментарий для выполнения малоинвазивных вмешательств по транспедику- лярнрой фиксации позвоночника. Однако стоимость монтажного инструмен­тария как и самих конструкций остается достаточно высокой. В арсенале же отечественных производителей подобного инструментария на данный мо­мент нет. Поэтому основная идея выполняемых нами вмешательств состояла в снижении травмы паравертебральной мускулатуры порой в ущерб косме­тическому эффекту.

**Цель исследования.** Рассмотрение возможности выполнения транспе­дикулярной фиксации позвоночника отечественными имплантатами с мини­мальной травмой для мягких тканей, в частности паравертебральной муску­латуры. Оценка точности установки металлоконструкций. Выявление трудно­стей при выполнении подобных вмешательств и вариантов их прео-доления.

Задачи - определение оптимального варианта выполнения хирургиче­ского вмешательства, что позволяет достигнуть основных целей - снижения интраоперационной травмы паравертебральной мускулатуры, повышения точности установки металлоконструкции и упрощения ее монтажа. Определе­ние слабых мест применяемой методики и вариантов их устранения.

**Материалы и методы.** С использованием малотравматичной методики выполнено 13 хирургических вмешательств по поводу переломов грудных и поясничных позвонков. Для операций были использованы конструкции «Мед- биотех» с инструментарием для установки винтов и ряд поясничных ретрак­торов. С использованием системы навигации (КХН) на основе предопераци­онного КТ-обследования выполнено 8 хирургических вмешательств, 5 - под ЭОП-контролем.

Методика операции: после настройки и привязки системы КХН в проекции точек введения винтов, определяемых с помощью системы, выполняются не­большие линейные разрезы над каждой точкой введения, либо один разрез кожи идет паравертебрально в проекции точек введения винтов, тупо через мышцы выделяются дугоотростчатые суставы, определяются точки введения, формируется начальный отдел канала, устанавливается спица, по которой метчиком формируется канал под винт, по спице вводится винт. После уста­новки всех винтов монтируется конструкция.

**Результаты и обсуждение.** Корректность стояния винтов оценивалась на основании данных послеоперационного КТ-исследования по степени пене- трации кортикального слоя корня дуги. У всех пациентов установленные вин­ты металлоконструкции расценены как удовлетворительные. В течение меся­ца у троих пациентов выявлен размонтаж металлоконструкции с одной сторо­ны, по поводу чего потребовалось повторное хирургическое вмешательство.

При выполнении хирургических вмешательств был выявлен ряд проблем­ных моментов: так при установке винтов из отдельных разрезов в силу огра­ниченности доступа снижена визуализация точки введения винта, и затруд­нено определение пространственной ориентации установленных винтов, что в свою очередь сказывается на правильности моделирования штанги и корректности ее установки, также высока вероятность интерпозиции мягких тканей при сборке конструкции. Эти проблемы отчасти решаются за счет ис­пользования навигации - определение точки введения винта, выполнение же одного разреза в проекции точек введения всех винтов с каждой стороны дает возможность визуализировать головки всех винтов и определить их про­странственное отношение друг к другу, что, конечно же, несколько ухудшает косметический эффект. Продолжительность вмешательств была сопоставима с таковой при работе по традиционной методике, а порой была длиннее, что объясняется вышеупомянутыми причинами. Однако кровопотеря была зна­чительно ниже, не было необходимости в дренировании послеоперационной раны, в послеоперационном периоде болевой синдром у пациентов был ниже, что дало возможность активизировать их в максимально ранние сроки.

**Выводы.** Выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств по транспедикулярной фиксации позвоночника возможно при использовании отечественных имплантатов, однако требует доработки как самой конструк­ции, так и монтажного инструментария.

Литература

1. Макаревич С.В. Спондилодез универсальным фиксатором грудного и пояс­ничного отделов позвоночника: Пособие для врачей. - Минск, 2001. - 80 с.
2. Макаревич С.В., Воронович И.Р., Мазуренко А.Н. и др. Комплексное обсле­дование больных и тактика внутренней стабилизации при стенозах и де­формациях поясничного отдела позвоночника // Материалы науч.-практ. конф. - Минск, 2004. - С. 75-76.
3. Усиков В.Д., Рождественский А.С., Широченко Н.Д. // Травматология и орто­педия России. - 2002. - № 2. - C. 20-25.
4. Fleute M, Desbat L, Martin R, Lavallee S, Defrise M, Liu X et al. Statistical model registration for a C-arm CT system. In: IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers), NSS/MIC (Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference), San Diego. Abstract book, 2001:112.
5. Tonetti J, Carrat L, Blendea S, Merloz P, Troccaz J, Lavallee S, Chirossel JP. Clinical results of percutaneous pelvic surgery. Computer assisted surgery using ultrasound compared to standard fluoroscopy. Comput Aided Surg. 2001;6(4):204-211.
6. Foley KT, Simon DA, Rampersaud YR. Virtual fluoroscopy: computer-assisted navigation. Spine. 2001;26 (4):347-51.
7. Merloz P, Troccaz J, Vouaillat H, Vasile C, Tonetti J, Eid A, Plaweski S. Fluoroscopy-based navigation system in spine surgery. Proc Inst Mech Eng H. 2007;221(7):813-820.
8. Fu TS, Chen LH, Wong CB, Lai PL, Tsai TT, Niu CC, Chen WJ. Computer-assisted fluoroscopic navigation of pedicle screw insertion: an in vivo feasibility study. Acta Orthop Scand. 2004;75(6): 730-735.
9. Fu TS, Wong CB, Tsai TT, Liang YC, Chen LH, Chen WJ. Pedicle screw insertion: computed tomography versus fluoroscopic image guidance. IntOrthop. 2008;32(4):517-521.
10. Ritter D, Mitschke M. Direct Marker-free 3D navigation with an isocentric mobile C-arm. In: Troccaz J, Merloz Ph, editors. “SURGETICA 2002”. Computer- aided medical interventions: tools and applications. Montpellier: Sauramps Medical, 2002:288-295.
11. Troccaz J, Peshkin M, Davies B. The use of localizers, robots and synergistic devices in C.A.S. In: Troccaz J, Grimson E, Mosges M, editors. Lecture notes in computer science. Berlin: Springer Verlag. 1997:727-736.
12. Perkutane dorsale instrumentierung der thorakolumbalen wirbelsaule / T. Guhring [et al.] // Unfallchirurg. - 2012. - Vol. 10. - Pp. 1-6.
13. Percutaneous pedicle screw fixation in polytrauma patients / L. Scaramusso [et al.] // Eur. Spine J. - 2013. - Vol. 22. -Pp. 933-938.
14. Percutaneous lumbar and thoracic pedicle screws. A trauma experience / D.K. Park [et al.] // J. Spinal Disord. Tech. - 2012. - Vol. 18. - Pp. 328-336.
15. Percutaneous minimally invasive instrumentation for traumatic thoracic and lumbar fractures: A prospective analysis / A. Kruger [et al.] //Acta Orthop. Belg. - 2012. - Vol. 78. - pp. 376-381.

УДК 616.833.6-009.7-08

Егорова З.В., Сацкевич Д.Г.

Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь

Кокцигодиния: этиология и патогенез

**Введение.** Среди причин развития кокцигодинии в литературе описаны случаи травматических повреждений копчика и их последствий, синдром гипермобильности копчика, воспалительные изменения, новообразования, врожденные пороки развития копчика, патология органов малого таза, пояс­ничного отдела позвоночника, крестца и психосоматическая патология [1-3]. Последняя этиологическая классификация кокцигодинии была предложе­на Антадзе А.А. в 1986 г. [4]. На сегодняшний день она является устаревшей и не охватывает весь спектр патологии, которая может привести к развитию кокцигодинии. Основываясь на малом количестве клинического материала, авторы описывают дегенеративные изменения области копчика у пациентов, страдающих кокцигодинией, и связывают их с развитием болевого синдрома при патологии области копчика [5]. Отсутствие систематизации данных ис­следований, представленных на малом количестве клинического материала, устаревшая этиологическая классификация кокцигодинии, отсутствие обоб­щенных сведений о патогенезе кокцигодинии подтверждает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

**Материалы и методы.** Исследование основано на анализе медицинской документации, результатах обследования и лечения 129 пациентов, страдающих кокцигодинией, которые обратились за медицинской помощью с 1997 по 2017 г. Средний возраст пациентов составил 35 лет. Соотношение пациен­тов мужского пола к женскому - 1:9. План обследования пациентов включал: сбор анамнеза и сопоставление жалоб, наружный осмотр, осмотр per rectum, рентгенографию копчика (стандартные проекции, функциональная рентгено­графия копчика), рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитно­резонансную томографию (МРТ), консультации специалистов (гинеколога, уро­лога, проктолога, невролога, онколога) по показаниям. С целью верификации морфологических изменений были изучены 70 образцов удаленных копчиков оперированных пациентов. С целью сравнения данных морфологических ис­следований были изъяты 15 образцов копчиков с околокопчиковыми мягкими тканями трупов людей, подвергшихся судебно-медицинской экспертизе.

**Результаты и обсуждение.** У 129 обследованных пациентов была выявле­на следующая патология области копчика, осложнившаяся развитием кокци- годинии: травматические повреждения (от одного дня до одного месяца после травмы) - 30 человек; первичные дегенеративные изменения области копчи­ка - 11 человек; вторичные дегенеративные изменения области копчика на фоне посттравматических деформаций - 64 человека; синдром гипермобиль­ности копчика - 18 человек; остеомиелит копчиковых позвонков - 1 человек; врожденная деформация копчика - 1 человек; новообразования области коп­чика - 4 человека. Пациенты, страдающие кокцигодинией, не связанной с па­тологией области копчика, были исключены из исследования и направлены к специалистам с целью диагностики и лечения основного заболевания.

На основании полученных данных и данных литературы мы предложили современную этиологическую классификацию кокцигодинии (Егорова З.В., Бабкин А.В., 2017 г.):

1. Первичная кокцигодиния (этиологическая причина развития болевого синдрома связана с патологией копчика):

* травматические повреждения области копчика;
* дегенеративные изменения области копчика (первичные; вторичные - протекающие на фоне приобретенных деформаций копчика);
* синдром гипермобильности копчика;
* новообразования копчика;
* воспалительные изменения копчика (специфические, неспецифические); - врожденные пороки развития копчика.

1. Вторичная (рефлекторная) кокцигодиния (этиологическая причина разви­тия болевого синдрома не связана с патологией копчика):

* патология органов малого таза;
* патология поясничного отдела позвоночника и крестца;
* психосоматическая патология.

В результате анализа морфологических исследований 85 образцов копчи­ков нами был установлено, что дегенеративно-дистрофический процесс, по­ражающий крестцово-копчиковый синхондроз, костные, сосудистые и нерв­ные образования, по всей видимости, является основным патогенетическим фактором развития кокцигодинии при патологии области копчика. При этом выраженные травматические повреждения структур копчика, очаги хрониче­ского неспецифического воспаления и вторичная ишемия области копчика вследствие сдавления его новообразованиями являются предрасполагающи­ми факторами к дальнейшему развитию дегенеративных изменений.

**Выводы.** Этиологическими факторами развития кокцигодинии при па­тологии области копчика являются: травматические повреждения, дегенера­тивные изменения области копчика (первичные; вторичные - протекающие на фоне приобретенных деформаций), синдром гипермобильности копчика, новообразования, воспалительные изменения (специфические, неспецифи­ческие), врожденные пороки развития копчика. Предложенная этиологиче­ская классификация кокцигодинии охватывает весь спектр патологии области копчика, является простой и удобной в практической деятельности. Одним из основных патогенетических звеньев возникновения первичной кокциго- динии является дегенеративно-дистрофический процесс крестцово-копчи­кового сегмента, поражающий крестцово-копчиковый синхондроз, костные структуры, сосудистые и нервные образования.

Литература

1. Foye P.M. Coccydynia: tailbone pain / Physical medicine and rehabilitation clinics of North America, 2017. - Vol. 28. - No. 3. - P. 539-549.
2. Osman W., Braiki M., Alaya Z., Mouelhi T., Nawar N., Ayeche M.B. A rare case of tuberculosis with sacrococcygeal involvement miming a neoplasm / Case reports in orthopedics, 2016. Article ID 7286806. 5 pages.
3. Kerr EE, Benson D, Schrot RJ. Coccygectomy for chronic refractory coccygodynia: clinical case series and literature review / Journal of neurosurgery. Spine, 2011. - Vol. 14. - No.5. - P. 654-663.
4. Антадзе А. А. Диагностика и лечение ано-ректально-копчикового болевого синдрома: Автореф. дисс. канд. мед. наук / А.А. Антадзе; Четвертое гл. упр. при М-ве здравоохранения СССР. - М., 1986. - 20 с.
5. Шевчук А. В. Патогенетическое обоснование хирургического лечения дегене­ративно-дистрофических поражений крестцово-копчикового сочленения: Автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.21 / Шевчук Андрей Викторович; Акад. мед. наук Украины, Ин-т травматологии и ортопедии. - Киев, 2005. - 19 с.

УДК 616.853

Лихачёв С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Основные немедикаментозные способы преодоления фармакорезистентной эпилепсии (обзор литературы)

**Резюме.** В статье представлен обзор научной литературы, посвященной основным немедикаментозным методам лечения фармакорезистентной эпи­лепсии. Рассмотрены такие методы, как хирургическое лечение, стимуляция блуждающего нерва, иммунотропная терапия и кетогенная диета.

**Введение.** Международная лига по борьбе с эпилепсией определяет эпилепсию как заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиоло- гическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [1].

Всего в мире насчитывается около 50 млн людей, страдающих эпилепси­ей, заболеваемость эпилепсией среди детей составляет 45 новых случаев на 100 тысяч детского населения в год, с максимальной частотой среди детей пер­вого года жизни [2-4]. В среднем у 20% детей, страдающих эпилепсией, отмеча­ется фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ), международным критерием кото­рой является отсутствие терапевтического эффекта от назначения правильно подобранных и хорошо переносимых двух противоэпилептических средств (ПЭС), применяемых в монотерапии или в сочетании друг с другом [4, 5].

Отсутствие должного контроля над приступами у детей с ФРЭ на фоне по­литерапии ПЭС в высоких дозах приводит к значительным когнитивным на­рушениям, физическим ограничениям, психическим отклонениям, снижению способности к обучению и социальной дезадаптаци, что непосредственно не­гативно сказывается как на качестве жизни ребенка, так и его родителей или ухаживающих лиц [4, 6]. Также кроме отрицательного влияния на здоровье и качество жизни пациента, ведение пациента с неконтролируемой ФРЭ требу­ет значительных финансовых затрат со стороны системы здравоохранения. По данным ретроспективного исследования, проведенного американскими учеными в 2013 г., средняя стоимость ведения ребенка, страдающего ФРЭ, была выше, чем у ребенка с эпилепсией, успешно поддающейся лечению, и составила 30 343 против 18 206 долларов США [7]. Аналогичные данные, по­священные финансовому аспекту ФРЭ, отражены в работах, выполненных в 2013 г. в Испании, в 2014 г. в Китае и в 2015 г. Германии [8-10].

Отсутствие эффекта от применения ПЭС является основанием для назна­чения немедикаментозных методов лечения эпилепсии, таких как хирургиче­ское вмешательство, применение глюкокротикостероидов (ГКС) и внутривен­ного иммуноглобулина, VNS-терапия и кетогенная диета (КД) [3, 4, 6, 11-13].

**Хирургическое лечение.** Распространенным методом лечения ФРЭ явля­ется оперативное лечение, после которого у 45-80% детей отмечается сни­жение частоты приступов [3]. По типу вмешательства оперативное лечение фармакорезистентной эпилепсии можно подразделить на две группы: резек- тивное и функциональное [14, 15]. Задачей резективной хирургии является удаление эпилептогенной зоны для прекращения приступов: новообразова­ние, очаг ФКД [14]. При отсутствии возможности резективного вмешательства выполняется функциональное хирургическое вмешательство, примерами которого являются каллозотомия, функциональная гемисферэктомия и метод нанесения множественных субпиальных насечек [15]. Стоит отметить, что вы­полнение нейрохирургического вмешательства всегда сопряжено с опреде­ленными рисками. В выполненном в 2016 г. крупном исследовании, включав­шим в себя данные из 52 ведущих нейрохирургических центров со всего мира, детально проанализирована частота осложнений развившихся после основ­ных оперативных вмешательств по поводу эпилепсии: 3,8% после удаления очага фокально-корковой дисплазии (инфицирование, образование гемато­мы, инфаркты мозга и развитие моторного неврологического дефицита), 9,9% - гемисферэктомии (асептический менингит, гидроцефалия, менингит и обра­зование гематомы), 5% - каллозотомии (инфицирование, развитие моторного неврологического дефицита и синдром разъединения), 11,9% после удаление гамартомы гипоталамуса (гормональные нарушения, проблемы с памятью, об­разование гематомы и развитие моторного неврологического дефицита) [16]. Важен тот факт, что залогом эффективного хирургического лечения является верифицированная по МРТ структурная причина симптоматической эпилеп­сии, когда удаление измененной ткани оказывает лечебный эффект. Вопросы о целесообразности выполнения функционального хирургического лечения у пациентов с идиопатической или криптогенной ФРЭ, у которых нет выражен­ного неврологического и когнитивного дефицита, на сегодняшний день оста­ется открытым.

**VNS-терапия.** Относительно новым методом лечения ФРЭ, в том числе и у детей, является VNS-терапия [12, 17, 18]. В данное время в мире установлено около 20 тысяч VNS-стимуляторов у детей [12]. Технически данный метод до­вольно прост: в области грудной клетки фиксируется устройство, соединенное с левым блуждающим нервом посредством двух электродов [12]. Большин­ство исследователей сходятся во мнении, что терапевтический эффект от VNS-терапии развивается за счет влияния на анатомические структуры мозга, функционально связанные с блуждающим нервном: ядро солитарного тракта, голубое пятно, ядро шва, таламус и кора [12]. Считается, что длительная элек­трическая стимуляция блуждающего нерва приводит к снижению выработки возбуждающих и усилению выработки тормозных нейромедиаторов ЦНС, что в свою очередь стабилизирует чрезмерную нейронную активность у пациен­та, страдающего эпилепсией [12]. Крупное ретроспективное исследование, выполненное сотрудниками американской академии неврологии в 2013 г., посвященное оценке эффективности VNS-терапии у 470 детей с ФРЭ выявило достоверное снижение частоты приступов более чем на 50% у 55% детей [18]. В целом VNS-терапия переносится хорошо, но у данного метода есть ряд по­бочных эффектов: кашель, фарингиты, охриплость голоса, парестезия гортани и одышка [12]. Также имеется риск механического повреждения блуждающего и возвратного нервов во время операции. Фактором, ограничивающим приме­нение данного метода у детей, является возраст пациента меньше 12 лет [12].

**Терапия с применением глюкокротикостероидов и внутривенного иммуноглобулина.** Отсутствие объективной структурной, метаболической или генетической причины ФРЭ в некоторых случаях связано с аутоиммунным генезом эпилепсии у данных пациентов [19, 20]. В настоящее время установле­но присутствие в сыворотке и спинномозговой жидкости у лиц, страдающих ФРЭ, аутоантител к глутаматдекарбоксилазе, являющейся ключевым фермен­том в цикле синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), а также антител к структурам рецепторов ГАМК и вольтаж-зависимых калиевых каналов [19, 21-26]. В этих случаях применяется патогенетическая иммунотропная тера­пия: подавление выработки аутоантител с помощью иммуносупрессивной терапии с использованием ГКС и связывание циркулирующих антител введе­нием поливалентного внутривенного человеческого иммуноглобулина [19]. Экспериментально было доказано наличие аутоантител к структурам нейрона у 22% пациентов, страдающих ФРЭ, и 100%-ное отсутствие данных антител у здоровых добровольцев [19].

Классический вариант терапии ФРЭ с использованием ГКС подразумевает под собой внутривенную пульс-терапию, сменяющуюся ежедневным приемом таблетированного препарата с постепенным снижением дозы, вплоть до пол­ной отмены. Внутривенный иммуноглобулин назначается короткими курсами, которые при необходимости можно повторить. На современном этапе успеш­но применяется сочетание обоих методов, что отражено в исследовании, вы­полненном американскими неврологами в 2014 г. [26]. Критериями включе­ния в исследование было наличие у пациента ФРЭ, присутствие лабораторно верифицированых аутоантител к структурам нейрона, участвующим в про­цессах возбуждения/торможения, и наличие сопутствующего заболевания аутоиммунного генеза у самого пациента или родственника первого уровня родства [26]. Назначение внутривенного иммуноглобулина или ГКС позволи­ло снизить частоту приступов у 62% пациентов с ФРЭ из описываемой выбор­ки на 50%, у 1/3 пациентов была отмечена полная ремиссия. Присоединение второго препарата позволило достичь 50%-го снижения частоты приступов у половины пациентов, у которых терапевтический эффект отсутствовал или был незначительным. У 85% пациентов, продолживших принимать таблетиро­ванные ГКС в течение 6 месяцев, сохранился терапевтический эффект [26].

Лечение ФРЭ с применением ГКС сопровождается побочными эффектами, значительно снижающими комплаентность лечения, причем частота и выра­женность побочных эффектов прямо пропорциональна дозе и длительности терапии: отмечается нарушение поведения, развитие синдрома Иценко - Ку­шинга, гипокалиемия, гипергликемия, нарушения толерантности к глюкозе, остеопороз, артериальная гипертензия, язвенные поражения желудочно­кишечного тракта и вторичный иммунодефицит [26]. Главными недостатками применения внутривенного иммуноглобулина являются стоимость и высокая аллергенность метода.

Факторами, ограничивающими широкое применение иммунотропной терапии для лечения ФРЭ у детей, являются высокая распространенность по­бочных эффектов, отсутствие в широком доступе диагностических методов для определения целевых аутоантител и высокая цена на некоторые препа­раты.

**Кетогенная диета.** В международной практике принято назначать КД для лечения эпилепсии у детей при достоверной неэффективности двух и более противосудорожных препаратов [13, 27]. Противопоказанием для примене­ния кетогенной диеты: первичный системный дефицит карнитина, наруше­ние процессов в—окисления жирных кислот, порфирия, нарушение функций внутренних органов (почечная, печеночная, сердечная и легочная недоста­точность) и кахексия [27]. Считается нецелесообразным назначать КД, если имеются показания для хирургического лечения ФРЭ, например, верифици­рованный по МРТ очаг фокально-корковой дисплазии, удаление которого не повлечет развитие выраженного неврологического дефицита [27, 28].

В ряде тяжелых случаев КД является средством, позволяющим добиться контроля над приступами, в частности у пациентов с синдромами Веста, Дузэ, Леннокса - Гасто, Рэтта, Дравэ, Ландау - Клеффнера, и туберозным склерозом [27]. В 1998 г. на базе клиники имени Джона Хопкинса было выполнено про­спективное исследование, в котором изучалось применение КД для лечения ФРЭ у детей. В наблюдаемой выборке было 150 пациентов, средний возраст составил 5,3 года [13]. Через три месяца 25 пациентов вышли из исследования по причине отсутствия терапевтического эффекта или побочных эффектов КД. Среди оставшихся на КД детей отмечалась следующая клиническая карти­на: у 3% пациентов полное прекращение приступов, у 31% - снижение числа приступов более чем на 90% и у 26% - снижение приступов на 50-90%. Через год КД среди детей, продолживших участие в исследовании, у 7% отмечалось полное прекращение приступов, у 20% снижение числа приступов было бо­лее чем на 90% и у 23% - снижение приступов на 50-90% [13]. В том же году мультицентровой анализ эффективности КД, включавший в себя 51 случай из 7 различных американских медицинских центров, выявил схожую динами­ку [13]. Выполненный в 2000 г. мета-анализ 11 исследований, посвященных эф­фективности КД для лечения ФРЭ у детей, включавший в себя как ретроспек­тивные, так и проспективные исследования, выявил, что полное прекращение приступов было зафиксировано у 16% детей, снижение более чем на 90% у 32% и снижение более чем на 50% у 56% [13]. Недавние исследования, вы­полненные в РФ, демонстрируют аналогичную ситуацию: 100%-ное сокраще­ние приступов отмечалось у 18% пациентов, более 75% - у 20% пациентов [29]. Мультицентровые исследования, посвященные влиянию пола и возраста на эффективность КД, не выявили никакой связи [13]. Эффективность кетогенной диеты даже в тяжелых случаях ФРЭ объясняется разноплановостью механиз­мов противосудорожного действия кетогенной диеты. Вызванные кетогенной диетой изменения в метаболизме задействуют точки приложения практиче­ски всех известных ПЭС, активируют эндогенные противосудорожные меха­низмы и ингибируют выработку возбуждающих медиаторов [30].

Как и у любого метода лечения, у КД имеется ряд побочных эффектов, возникающих как на начальном этапе введения пациента в диету, так и от­сроченные, возникающие через месяцы и годы [13]. На начальном этапе есть риск развития гипогликемии, дегидратации и метаболического ацидоза. У 12-50% детей встречаются такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, дискомфорт в животе, потеря аппетита, диарея или констипация [13, 31, 32]. К отсроченным побочным эффектам кетогенной диеты относят формирова­ние конкрементов в почках, анемия, гиперхолестеринемия, остеопороз, сни­жение массы тела и удлинение интервала P-Q [13, 32-36]. В некоторых слу­чаях у КД есть и негативное воздействие на нервную систему: в начальном периоде возможна сонливость, вялость, описаны единичные случаи разви­тия коматозного состояния [13]. У ряда пациентов, по неизвестным на данный момент причинам, КД приводит к усилению припадков. Если вред здоровью пациента от побочных эффектов КД превышает эффективность противосудо­рожного действия КД, принимается решении о прекращении КД [13]. Стоит отметить, что в большинстве случает появление вышеописанных побочных эффектов можно предотвратить назначением сопутствующей медикаментоз­ной терапии и коррекцией рациона [13].

**Вывод.** Завершая данный литературный обзор, посвященный вопросам немедикаментозной терапии ФРЭ, важно отметить, что у каждого из основ­ных немедикаментозных методов лечения ФРЭ есть своя целевая группа па­циентов, а также показания и противопоказания, достоинства и недостатки. Оперативное лечение высокоэффективно у пациентов с верифицированным эпилептогенным очагом, доступным удалению. VNS-терапия является эффек­тивным высокотехнологичным методом, но при этом дорогостоящим и имею­щим ограничения по возрасту. Проведение хирургического вмешательства на головном мозге, как и постановка стимулятора блуждающего нерва, всегда со­пряжена с риском развития интра- и постоперационных осложнений. В силу недостаточных знаний об аутоиммунной природе эпилепсии иммунотропная терапия в данное время применяется ограниченно и скорее носит характер ex juvantibus. Из всех пациентов детского возраста, страдающих ФРЭ, самыми прогностически неблагоприятными и труднокурабельными являются случаи, в которых ФРЭ обусловлена грубыми структурными изменениями головного мозга, генетической патологией, а порой и их сочетанием. В такой ситуации необходим надежный, универсальный и доступный метод, каким в силу своих механизмов действия и является кетогенная диета. Именно поэтому разработ­ка и внедрение нового для Республики Беларусь немедикаментозного метода лечения ФРЭ, такого как кетогенная диета, поможет улучшить оказание меди­цинской помощи детям, страдающим ФРЭ.

Литература

1. Fisher R., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross H., Elger C., Engel J., Forsgren L., French J., Glynn M., Hesdorff D., Lee B., Mathern G., Moshe S., Perucca E., Scheff I., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, vol. 55, pp. 475-482.
2. Tellez-Zenteno J., Hernandez-Ronquillo L., Buckley S., Zahagun R., Rizvi S. (2014) A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, pp. 1-6.
3. Oldham M., Horn P., Tsevat J., Standridge S. (2015) Costs and clinical outcomes of epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy. *Pediatric Neurology,* vol. 53, pp. 216-220.
4. Wirrell E. (2013) Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, vol. 54, pp. 19-22.
5. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A., Brodie M., Hauser A., Mathern G., Moshe S., Perucca E., Wiebe S., French J. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies *Epilepsia*, vol. 51, pp. 1069-1077.
6. Lihachev S., Zajcev I., Kulikova S. (2015) Ketogennaya dieta kak nemedikamentoznyj sposob lecheniya farmakorezistentnoj ehpilepsi [Ketogenic diet as a non-pharmacological way of treatment of drug-resistant epilepsy]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 2, pp. 96-104.
7. Joyce A. Cramer J., Wang Z., Changc E., Powers A., Copher R., Cherepanov D., Broder M. (2014) Healthcare utilization and costs in children with stable and uncontrolled epilepsy. *Epilepsy & Behavior,* vol. 32, pp. 135-141.
8. Villanuevaa V., Giron J., Martin J., Hernandez-Pastor L., Lahuertae J., Doz M., Cuesta M., Levy-Bacheloth L (2013) Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: The ESPERA study. *Neurologia,* vol.28, pp. 195-204.
9. Gao L., Xia L., Pan S., Xiong T., Li S. (2015) Burden of epilepsy: A prevalence-basedcost of illness study of direct, indirect andintangible costs for epilepsy. *Epilepsy Research*, vol. 110, pp. 146-156.
10. Riechmann J., Strzelczyk A., Reese J., Boor R., Stephani U., Langner C., Neubauer B., Oberman B., Philippi H., Rochel M., Seeger J., Seipelt P., Oertel W., Dodel R., Rosenow F., Hamer H. (2015) Costs of epilepsy and cost-driving factors in children, adolescents, and their caregivers in Germany Epilepsia, vol. 56, pp. 1388-1397.
11. Bello-Espinosa L., Rajapakse T., Rho J., Buchhalter J. (2014) Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in a Cohort of Children with Drug-Resistant Epilepsy. *Pediatric Neurology,* vol. 52, pp. 509-516.
12. Bodin E., Moing A, Bourel-Ponchel E., Querne L., Toussaint P., Berquin P. (2016) Vagus nerve stimulation in the treatment of drugresistant epilepsy in 29 children. *European journal of pediatric neurology*, vol. 20, pp. 346-351.
13. Hartman A., Vining E. (2007) Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia* vol. 48, pp. 31-42 14. Luders H.O. (2000) *Epilepsy Surgery, 1st Edition.* New York: Lippincott Williams and Wilkins. 15. Shorvon S. (2004) *The Treatment of Epilepsy: 2nd Edition*. Massachusetts: Blackwell Publishing.
14. Cukiert A., Rydenhag B., Harkness W., Cross J., Gaillard W. (2016) Technical aspects of pediatric epilepsy surgery: Report of a multicenter, multinational web-based survey by the ILAE Task Force on Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, vol. 57, pp. 194-200.
15. Orosz I., McCormick D., Zamponi N., Varadkar S., Feucht M., Parain D., Griens R., Vall L., Boon P., Rittey C., Jayewardene A., Bunker M., Arzimanoglou A., Lagae L. (2014) Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*, vol. 55, pp. 1576-1584.
16. Morris G., Gloss D., Buchhalter J., Mack K., Nickels K., Harden C. (2013) Evidence-Based Guideline Update: Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Epilepsy Currents*, 2013, vol. 13, pp. 297-303.
17. Iorio R., Assenza G., Tombini M., Colicchio G., Marca G., Benvenga A., Damato V., Rossini P., Vollono C., Plantone D., Marti A., Batocchi A., Evoli A. (2015) The detection of neural autoantibodies in patients with antiepilepticdrug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. *European journal of neurology,* vol. 22, pp. 70-78.
18. Berg A., Scheffer I. (2011) New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia,* vol. 52, pp. 1058-1062.
19. Peltola J., Kulmala P., Isojarvi J., et al. (2000) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapyresistant epilepsy. *Neurology*; vol. 55, pp. 46-50.
20. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, et al. (2005) Serum antibodies in epilepsy and seizure- associated disorders. *Neurology,* vol. 65, pp. 1730-1736.
21. Falip M., Carreno M., Miro J., et al. (2012) Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *European journal of neurology*, vol. 19, pp. 827-833.
22. Iorio R., Lennon V. (2012) Neural antigen-specifi c autoimmune disorders. *Immunological Reviews*,vol.248, pp. 104-121.
23. Davis R., Dalmau J. (2013) Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*, vol. 54, pp. 46-49.
24. Toledano M., Britton J., McKeon A., et al. (2014) Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*, vol. 82, pp. 1578-1586.
25. Kossoff E., Zupec-Kania B., et, al. (2009) Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia,* vol. 50, pp. 304-317.
26. Stainman R., Turner Z., Rubenstein J., Kossoff E. (2007) Decreased relative efficacy of the ketogenic diet for children with surgically approachable epilepsy. *Seizure,* vol. 16, pp. 615-619.
27. Ayvazyan S., Lukyanov E., Shiryaev Y. (2014) Sovremennye vozmozhnosti lecheniya farmakorezistentnoj ehpilepsii u detej [Current treatment options for drug-resistant epilepsy in children]. Epilepsy and paroxysmal states. vol. 6, no 1, pp. 34-43.
28. Likhachev S., Kulikova S., Zaitsev I., Belaja S. (2017) Teoreticheskoe obosnovanie primeneniya ketogennoj diety v lechenii farmakorezistentnoj ehpilepsii u detej [The theoretical justification for the use of the ketogenic diet in the treatment of drug-resistant epilepsy in children]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 7, pp. 171-183.
29. Ballaban-Gil K., Callahan C., O’Dell C., Pappo M., Moshe S., Shinnar S. (1998) Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* vol. 39, pp. 744-748.
30. Kang H., Chung D., Kim D., Kim H. (2004) Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia,* vol. *45*, pp. 1116-1123.
31. Sampath A, Kossoff E., Furth S., Pyzik P., Vining E. (2007) Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* vol. 22, pp. 375-378.
32. Groesbeck D., Bluml R., Kossoff E. (2006) Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol,* vol. *48*, pp. 978-981.
33. Bergqvist A., Chee C., Lutchka L., Rychik J., Stallings V. (2003) Selenium deficiency with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* vol. 44, pp. 618-620.
34. Chesney D., Brouhard B., Wyllie E., Powaski K. (1999) Biochemical abnormalities of the ketogenic diet in children. *Clinical Pediatrics,* vol. *38*, pp. 107-109.

УДК 61-616.8-056.7

Куликова С.Л., Лихачёв С.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Моногенные эпилепсии и эпилептические энцефалопатии

**Резюме.** По определению ILAE, концепция генетической эпилепсии за­ключается в том, что причиной заболевания является известная или пред­полагаемая генетическая мутация, а судороги - это основной симптомом расстройства. В статье приведен обзор наиболее известных мутаций генов, ответственных за развитие моногенных эпилепсий и эпилептических энцефа­лопатий.

На долю идиопатических эпилепсий, ведущую роль в развитии которых отводят моногенному или полигенному наследованию, приходится до 47% от всех эпилепсий и эпилептических синдромов [5]. По определению Между­народной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), концепция генетической эпи­лепсии заключается в том, что причиной заболевания является известная или предполагаемая генетическая мутация, а судороги - основной симптом рас­стройства. Формы эпилепсии, при которых предполагается генетическая при­рода болезни, разнообразны по своим клиническим проявлениям, возрасту дебюта, чувствительности к фармакотерапии и прогнозу [1].

Что позволяет предполагать генетическую природу заболевания?

Во-первых, аутосомно-доминантный тип наследования некоторых форм эпилепсии. Например, доброкачественные семейные неонатальные приступы, при которых большинство членов семей имеют одну из мутаций в генах потен- циал-зависимых калиевых каналов KCNQ2 или KCNQ3. В то же время при ауто­сомно-доминантной лобной эпилепсии предполагаемая мутация, ответствен­ная за развитие болезни, выявляется лишь у небольшого количества людей [1].

Во-вторых, генетическая природа может быть предположена на основа­нии наличия пациентов, состоящих в родстве и имеющих схожие клинико­электроэнцефалографические характеристики болезни. Например, детская абсансная эпилепсия, ювенильная миоклоническая эпилепсия. Примером может служить эпилепсия "petit mal", которую Lennox уже в 1945 г. определил как генетическую форму, описав наличие однотипных клинико-электроэнце­фалографических проявлений у сестер-близнецов [1-3].

В-третьих, развитие молекулярной генетики в последнее десятилетие при­вело к выявлению большого количества новых мутаций, чаще всего возника­ющих de novo, являющихся причиной целого ряда эпилептических энцефало­патий у младенцев с тяжелым нарушением развития и судорогами. Наиболее известным примером может служить синдром Dravet, при котором >80% па­циентов имеют мутацию в гене SCN1A. В то же время мутация в одном гене мо­жет вызывать спектр различных клинических проявлений. Так, мутация в гене SCN1A может приводить не только к тяжелой эпилепсии (синдром Dravet), но и к более легкой эпилепсии с фебрильными приступами плюс (GEFS+) [1, 4, 5].

К моногенным эпилепсиям относят те формы заболевания, в основе раз­вития которых лежат мутации в отдельных генах, кодирующих структурные (нейрональные) и ядерные белки. Структурные нейрональные белки являют­ся частью вольтаж- и лиганд-зависимых ионных каналов, а также рецепторов, играющих ключевую роль в формировании и проведении нервного импульса. Нарушение функции данных белков приводит к изменению функциональной активности ионных каналов нейронов и развитию эпилептических припадков или изолированных когнитивных расстройств.

Ионные каналы нейронов - это специализированные белки, образующие проход, по которому заряженные ионы могут пересекать клеточную мембра­ну по электрохимическому градиенту. Они могут находиться в открытом или закрытом состоянии и регулировать скорость потока ионов через мембра­ну. Существуют отдельные каналы для ионов калия, натрия, хлора и кальция, являющиеся вольтаж-зависимыми. Направленное движение ионов натрия и калия в мембране нейрона приводит к ее деполяризации и возникновению нервного импульса [4].

Наряду с вольтаж-зависимыми каналами существенная роль в форми­ровании нервного импульса принадлежит рецептор-активируемым лиганд- зависимым каналам (АТФ-активируемые, ГАМК-зависимые, никотиновые ре­цепторы ацетилхолина и др.). Лиганд-зависимые каналы открываются, когда медиатор, связываясь с их наружными рецепторами, меняет их конформацию. Открываясь, они впускают ионы, изменяя этим мембранный потенциал. Ли- ганд-зависимые каналы почти не чувствительны к изменению мембранного потенциала. Они генерируют электрический потенциал, сила которого зави­сит от количества медиатора, поступающего в синаптическую щель, и време­нем, в течение которого он там находится [4].

Нормальное функционирование ионных каналов также зависит от состоя­ния рецепторов, чувствительных к возбуждающим или ингибирующим нейро­трансмиттерам (GABA, ацетилхолин и др.). Нарушение работы данных рецепто­ров приводит к развитию припадков. И наконец многие из структурных белков играют важную роль в поддержании анатомической целостности нейронов.

Наиболее известные гены, мутации в которых приводят к нарушению функции структурных и ядерных белков, обуславливающих развитие эпилеп­сии (табл. 1) [4-6].

Особый интерес среди моногенных эпилепсий вызывают эпилептиче­ские энцефалопатии (ЭЭ), при которых нарушение когнитивных функций раз­личной степени выраженности является облигатным симптомом. Эта группа тяжелых форм эпилепсий, дебютирующих на первом году жизни. Серийные тонические судороги или спазмы, миоклонии являются первыми симптомами заболевания. В дальнейшем они приводят к выраженной задержке психомо­торного развития, появлению очаговой неврологической симптоматики (диф­фузная мышечная гипотония, сменяющаяся спастикой, атаксия, дискинезия, диспраксия), а также к снижению интеллекта, которое в ряде случаев сопро­вождается агрессивным поведением и развитием психических расстройств. На магнитно-резонансной томографии головного мозга часто выявляются атрофические процессы в мозжечке и больших полушариях, гипоплазия мо­золистого тела и увеличение размеров IV желудочка. Все заболевания этой группы характеризуются тяжелым прогрессирующим течением с наличием судорог, резистентных к терапии антиконвульсантами [4].

Среди ЭЭ выделяют следующие клинико-электроэнцефалографические синдромы: ЭЭ с ранним началом (ЭЭРН) и ЭЭ детского возраста. К ЭЭРН отно­сятся ранняя (неонатальная) миоклоническая энцефалопатия, синдром Отаха­ра, эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, син­дром Веста, синдром Драве. Среди ЭЭ детского возраста - синдром Леннокса- Гасто, синдром Ландау - Клеффнера, эпилепсия с миоклонически-атонически- ми приступами. Приводим основные клинико-электроэнцефалографические характеристики каждого из этих синдромов.

Ранняя миоклоническая энцефалопатия (РМЭ) - эпилептический синдром с дебютом в неонатальном периоде, характеризующийся множественным эпи­лептическим миоклонусом, резкой задержкой моторного развития, фармако­резистентностью и плохим прогнозом. Облигатный тип приступов - постоян­ный хаотичный эпилептический миоклонус, после 3 месяцев присоединяются фокальные моторные приступы и тонические спазмы. На ЭЭГ определяется паттерн «разряд - угнетение». По данным МРТ прослеживается прогрессиру­ющая атрофия мозга [8].

Синдром Отахара (СО) - ранняя младенческая ЭЭ с дебютом в неонаталь­ном или младенческом возрасте, характеризующаяся частыми тоническим спазмами, супрессивно-взрывными изменениями на ЭЭГ, резистентностью к терапии антиконвульсантами. С возрастом трансформируется в синдром Ве­ста или фокальные формы эпилепсии [8].

Таблица 1

Гены, мутации в которых приводят к развитию эпилепсии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ген** | **Локус** | **Эпилептические синдромы** |
| **Нарушение функционирования ионных каналов** | | |
| **Натриевые каналы** | | |
| SCN1A | 2q24 | генерелизованные эпилепсии с фебрильными судорогами плюс, семейная миоклоническая эпилепсия младенчества |
| SCN1B | 19q13 | генерелизованные эпилепсии с фебрильными судорогами плюс |
| SCN2A | 2q23-q24.3 | доброкачественные семейные неонатально-инфантильные судороги |
| SCN8A | 12q13.1 | ранняя эпилептическая энцефалопатия |
| SCN9A | 2q24.3 | генерелизованные эпилепсии с фебрильными судорогами; семейные фебрильные судороги |
| **Калиевые каналы** | | |
| KCNA1 |  | эпизодическая атаксия 1-го типа с фокальной эпилепсией |
| KCNQ2 | 20q13.33 | доброкачественные семейные судороги новорожденных |
| KCNQ3 | 8q24 | доброкачественные семейные судороги новорожденных |
| KCDT7 | 7q11.2 | ночная лобная эпилепсия |
| KCNT1 | 9q34 | прогрессирующая миоклонус-эпилепсия; ранняя эпилептическая энцефалопатия |
| **Кальциевые каналы** | | |
| CACNA1A | 19p13.13 | эпизодическая атаксия 2-го типа |
| CACNB4 | 2q23.3 | ювенильная миоклоническая эпилепсия |
| **Каналы хлора** | | |
| CLCN2 | 3q27.1 | ювенильная миоклоническая эпилепсия; юношеская абсансная эпилепсия |
| **Нарушение функционирования лиганд-зависимых каналов** | | |
| **Неонатальные никотин-ацетилхолиновые рецепторы** | | |
| CHRNA2 | 8p21 | аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия |
| CHRNA4 | 20q13 | аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия |
| CHRNB2 | 1q21 | аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия |
| **GABA-рецепторы** | | |
| GABRG2 | 5q34 | генерелизованные эпилепсии с фебрильными судорогами плюс; семейные фебрильные судороги;  детская абсансная эпилепсия |
| GABRA1 | 5q34-q35 | ювенильная миоклоническая эпилепсия |
| GABRD | 1p36 | генерелизованные эпилепсии с фебрильными судорогами плюс; |
| **Нарушение функционирования регулятора апоптоза** | | |
| EFHC1 | 6p12-p11 | ювенильная миоклоническая эпилепсия |
| **Нарушение функционирования белков-рецепторов** | | |
| LGI1 | 10q24 | аутосомно-доминантная фокальная эпилепсия со слуховыми стимулами |
| **Нарушение функционирования ядерных белков** | | |
| CDKL5 | Xq22.13 | ранняя эпилептическая энцефалопатия (Ретта-подобный синдром) |
| ARX | Xp22.13 | ранняя эпилептическая энцефалопатия |
| MECP2 | Xq28 | синдром Ретта |

Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (ЭММФП) - характеризуется дебютом в первые 6 месяцев жизни, наличием практически постоянных приступов, исходящих из различных независимых очагов в обеих гемисферах, задержкой психомоторного развития [8].

Синдром Веста (СВ) - характеризуется особым типом эпилептических при­ступов, инфантильными спазмами, представляющими массивные миоклони­ческие и/или тонические, про- и/или ретропульсивные, симметричные и/или асимметричные, серийные и/или изолированные спазмы аксиальной и конеч- ностной мускулатуры. Основным электроэнцефалографическим паттерном является гипсаритмия - непрерывная высокоамплитудная аритмичная мед­ленноволновая активность с многочисленными спайками, острыми волнами и медленными пик-волновыми комплексами, без существенной синхрониза­ции [8].

Синдром Драве (СД) - тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества с дебютом на первом году жизни, проявляющаяся фебрильными и афебрильны­ми генерализованными и фокальными приступами, с наличием миоклониче­ских пароксизмов в типичных случаях, отставанием в психическом развитии и резистентностью к антиэпилептической терапии. Имеет черты как фокальной, так и генерализованной эпилепсии [8].

Синдром Леннокса-Гасто (СЛГ) - дебютирует в детском возрасте, проявля­ется частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью острая- медленная волна в интериктальном периоде на ЭЭГ, пробегами быстрой ак­тивности 10-20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами и резистентностью к терапии [8].

Синдром Ландау - Клеффнера - приобретенная эпилептическая афазия (ЭА), проявляется продолженной пик-волновой активностью в фазу медлен­ного сна, приобретенной обратимой сенсомоторной афазией, нарушением высших психических функций в сочетании с различными эпилептическими приступами [8].

Эпилепсия с миоклонико-атоническими припадками (ЭМАП) характеризу­ется миоклонико-атоническими и тонико-клоническими припадками, абсан­сами, появляющимися у ранее нормальных детей в возрасте 18-60 месяцев. В ряде случаев удается добиться контроля над приступами [9].

Перечень наиболее известных на сегодняшний день генов, мутации в ко­торых приводят к развитию ЭЭ, представлен в табл. 2 [4, 5, 7, 10].

Из табл. 2 видно, что развитие одного и того же варианта ЭЭ может быть обусловлено мутациями в различных генах, в то время как мутации в одном гене могут приводить к развитию разных вариантов ЭЭ. То есть большинство

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ген** | **Кодируемый белок** | **Функция белка** | **ВариантЭЭ** |
| ARX | фактор транскрипции | играет роль в развитии ЦНС | синдром Отахара, инфантильные спазмы, эпилеп­тическая энцефалопатия с ранним началом |
| CDKL5 | протеинкиназа | помогает регулировать активность генов, вовлеченных в развитие мозга | инфантильные спазмы, синдром Леннокса-Гасто |
| CHD2 | ДНК-связывающий белок | модифицирует структуру хроматина, регулируя транскрипцию | синдром Леннокса-Гасто, эпилепсия с миоклони- чески-атоническими приступами |
| GRIN1 | субъединица рецептора М-метил-Э-аспартата | играет роль в синаптической пла­стичности | инфантильные спазмы |
| GRIN2A | субъединица рецептора М-метил-Э-аспартата | играет роль в синаптической пла­стичности | эпилептическая афазия, инфантильные спазмы |
| GRIN2B | субъединица рецептора М-метил-Э-аспартата | играет роль в синаптической пла­стичности | инфантильные спазмы, синдром Леннокса-Гасто |
| HCN1 | активированный гипер­поляризацией катионный канал | создает ритмические токи в нейронах и клетках сердца | Драве синдром |
| IQSEC2 | обменный фактор гуани­нового нуклеотида | помогает организовать цитоскелет и синапс | инфантильные спазмы |
| KCNQ2 | субъединица вольтаж- зависимого калиевого канала | обеспечивает возбудимость нейро­нов | синдром Отахара, эпилептическая энцефалопа­тия с ранним началом |
| MEF2C | усилитель транскрипции | играет роль в миогенезе | инфантильные спазмы |
| KCNT1 | субъединица вольтаж- зависимого калиевого канала | регулирует поток калия в клетку | эпилепсия младенчества с мигрирующими фо­кальными приступами |
| NRXN1 | рецептор клеточной по­верхности | необходим для эффективной нейро­трансмиссии, участвует в формирова­нии синаптических контактов | инфантильные спазмы |

Таблица 2

Моногенные эпилептические энцефалопатии

Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии

Окончание табл. 2

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ген** | **Кодируемый белок** | **Функция белка** | **ВариантЭЭ** |
| PCDH19 | протокадерин | обеспечивает клеточную адгезию, главным образом в мозге | фокальная/мультифокальная эпилепсия |
| SCN1A | а-субъединица вольтаж- зависимого натриевого канала 1.1 типа | регулирует поток натрия в клетку | инфантильные спазмы, Драве синдром, синдром Леннокса-Гасто эпилепсия младенчества с мигри­рующими фокальными приступами эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами |
| SCN2A | а-субъединица вольтаж- зависимого натриевого канала 1.2 типа | регулирует процесс высвобождения медиаторов из синаптических вези­кул Регулирует поток натрия в клетку | эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, синдром Отахара, инфантильные спазмы, синдром Леннокса-Гасто, эпилептическая энцефалопатия с ранним началом |
| SCN8A | а-субъединица вольтаж- зависимого натриевого канала 1.6 типа | регулирует поток натрия в клетку | эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, эпилептическая энце­фалопатия с ранним началом, синдром Леннокса- Гасто, инфантильные спазмы |
| STXBP1 | синтаксин-связывающий протеин | регулирует высвобождение нейро­трансмиттеров | Драве синдром, синдром Отахара, инфантильные спазмы, синдром Леннокса-Гасто |
| SIK1 | аденозинмонофосфат киназа | облегчает передачу сигнала | ранняя миоклоническая энцефалопатия, инфан­тильные спазмы |
| SLC35A2 | транспортер нуклеотид- сахаров | играет роль в пути гликозилирования | инфантильные спазмы, эпилептическая энцефа­лопатия с ранним началом, синдром Отахара, |
| SLC6A1 | транспортер GABA | играет роль в повторном поглощении синаптической ГАМК | эпилепсия с миоклонически-атоническими при­ступами |

генов демонстрируют фенотипическую гетерогенность, а большинство син­дромов в качестве этиологии имеют генетическую гетерогенность. Именно поэтому на сегодняшний день в большинстве случаев специфические клини­ческие особенности для многих мутаций, приводящих к развитию эпилепсии, отсутствуют. В связи с этим многие генетические лаборатории мира предла­гают для диагностики целые панели, включающие большинство из известных генов, ответственных за развитие эпилепсии.

Отсутствие отягощенного перинатального анамнеза и структурных изме­нений по данным МРТ, которые могли бы указывать на возможную причину ЭЭ, всегда заставляют подумать о генетической природе заболевания.

Сегодня является перспективным детальное изучение клинико-генети­ческих особенностей ЭЭ и определение функции белковых продуктов генов, ответственных за возникновение моногенных вариантов эпилепсии. В буду­щем эти знания позволят не только установить патогенетические механизмы отдельных генетических вариантов, но и подойти к разработке их более эф­фективного лечения.

Литература

1. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology I.E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla et al. // Epilepsia., 2017. - V. 58(4) - P 512-521
2. The impact of genetic and experimental studies on classification and therapy of the epilepsies. Avanzini G et al. // S. Neurosci Lett., 2017 May 15. pii: S0304-3940(17)30414-7. doi: 10.1016/j.neulet.2017.05.026. [Epub ahead of print]
3. The petit male epilepsies, their treatment with tridione W. G. Lennox, // J. Am. Med. Assoc., 1945 - V.129. - P. 1069-1974.
4. Клинико-генетические характеристики моногенных идиопатических генерализо­ванных эпилепсий. Дадали Е.Л., Шаркова И.В, Воскобоева Е.Ю. // Нервные болезни, 2014. - Т. 1. - С. 15-21
5. The genetics of monogenic idiopatic epilepsies and epileptic encephalopathies F.Nicita and al. // Seizure, 2012 - V.21 - p. 3-11
6. Signs and symptoms of genetic conditions. L. Hudgins at al. // Oxford university press, 2014. - P. 209-235.
7. Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions Siddharth Srivastava and Mustafa Sahin //J Neurodev Disord. 2017. - P. 9: 23.
8. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей К.Ю. Мухин, А.С.Петрухин, А.А.Холин// Москва 2011. - М: АртСервис Лтд, 680 с.
9. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. Caraballo RH, Chamorro N, Darra F, Fortini S, Arroyo H. // Pediatr Neurol., 2013. - V. 48(5). - P. 355-62.
10. Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes Su-Kyeong Hwang, Soonhak Kwon // Korean J Pediatr. 2015 Nov; 58(11): 407-414.

УДК 616.831-006-018-487-091/.092:576.385.5

Жукова Т.В.1, Смеянович А.Ф.2, Безубик С.Д.2, Кузнецов Я.О.3

1. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь
2. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
3. 5-я городская клиническая поликлиника, Минск, Беларусь

Механизмы роста глиальных опухолей и их влияние на клиническое течение

**Резюме.** Высокозлокачественные глиальные опухоли характеризуются преимущественной пролиферацией эндотелиальных клеток, что определяет первичность роста сосудов при опухолевой прогрессии. Низкозлокачествен­ные глиальные опухоли характеризуются ростом опухолевой массы за счет увеличения клеточной популяции. При увеличении числа опухолевых клеток в 2 раза появляется пролиферирующий сосуд, что увеличивает степень агрес­сивности течения опухоли. Глиальные опухоли контаминированны ВПГ на 92­93%, что проявляется наличием воспаления в опухолевой ткани, характеризу­ющегося наличием 92% Т-лимфоцитов в инфильтрате, являющихся маркерами вирусной инфекции.

Контаминация глиальных опухолей ВПГ увеличивает количество анти- апоптозного фактора (bcl-2) в 2 раза, эндотелия сосудов в 3 раза, а также уве­личивает количество эпидермального фактора роста, который находится в прямо пропорциональной зависимости от экспрессии антител к ВПГ во время репликации вируса, сопровождающейся обострением хронического воспале­ния, на фоне которого протекают опухоли.

Глиальные опухоли рецидивирует на фоне обострения хронического вос­паления, в интервале: глиобластомы - 3-6 месяцев, анапластические астро­цитомы и олигодендроглиомы и эпендипмомы - 6-9 месяцев, астроцитомы и олигодендроглиомы - 18-24 месяца.

Увеличение количества вновь образованных сосудов в опухоли является неблагоприятным фактором и указывает на более раннее возникновение ре­цидива (продолженного роста) в случае нейроэпителиальных опухолей. Для анапластической астроцитомы оно составляет 25 и более в поле зрения х40, для анапластической олигодендроглиомы - 26 и более, для глиобластомы - 37 и более.

**Введение.** Онкологические заболевания являются второй по значимости причиной смертности в развитых странах, что обуславливает необходимость поиска новых, максимально специфичных к опухолевым клеткам лекарствен­ных препаратов. В течение многих лет в онкологии складывалось представление о раке как о заболевании, детерминированном с генетическими изменениями в опухолевой клетке, что существенно ограничивало поиск новых лекарственных средств. Однако в 50-60-х гг. прошлого столетия были сформулированы осно­вополагающие теоретические положения, определяющие развитие одной из наиболее плодотворной области современной биомолекулярной онкологии. К ним относятся вирусная теория происхождения опухолей Л.А. Зильбера и гипотеза Хюбнера и Тодаро о вирогене и онкогене. Положения этой теории и гипотезы обосновали поиск генетических компонентов вирусного генома, дей­ствие которых обуславливает злокачественную трансформацию [1, 7]. В соот­ветствии с современными воззрениями неоплазия представляет собой весьма сложный, многоступенчатый процесс, по существу - цепь или каскад событий, так или иначе основанных на активации вирусного онкогена [8]. Благодаря бы­строму развитию микромолекулярных технологий в последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в идентификации генов, нарушение функции которых ведет к развитию опухолей, что стало причиной внесения изменений в классификацию опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Ведутся серьез­ные разработки по выяснению роли белковых продуктов таких генов в физио­логии клетки. В настоящее время изучена роль многих вирусных геномов и их белковых частиц в приобретении клеткой свойств, ведущих к ее опухолевому перерождению [4, 5]. Большинство типов нормальных клеток способны размно­жаться лишь при условии их прикрепления к определенному внеклеточному матриксу, поэтому, например, продвижение эндотелиальной клетки из основ­ного опухолевого узла, способствующее продолженному росту глиальной опу­холи, наводит на мысль об изменении ее генетического материала. Такой изме­ненный материал, соответственно, изменяет свойства глии, которая становится доступной для единственной эндотелиальной клетки, относящейся к опухоле­вому сосуду. Нормальные эндотелиоциты размножаются до тех пор, пока не возникнет плотный монослой и не установятся межклеточные контакты. Транс­формированные же клетки при возникновении межклеточных контактов не останавливают свою пролиферацию, а продолжают делиться, наползать друг на друга и образовывать участки многослойного роста [2, 4, 6]. Новая классифика­ция опухолей ЦНС включена в рутинное генетическое исследование опухолей, однако основные критерии определения злокачественности остаются прежни­ми. Степень злокачественности по шкале ВОЗ (WHO) определяется гистологи­ческими характеристиками, такими как клеточность, митотическая активность, плеоморфизм, некроз и эндотелиальная пролиферация (неоангиогенез).

**Цель исследования.** Изучить влияние трансформации на основные фак­торы роста высоко- и низкозлокачественных глиальных опухолей, а также их влияние на клиническое течение опухолевого процесса.

**Материалы и методы.** Материалом исследования послужили текущие и архивные биопсии 1424 нейроэпителиальных опухолей, контаминирован­ных ВПГ. Исследованы глиальные опухоли разной степени злокачественности как наиболее удобные для статистической обработки: глиобластомы (748), анапластические астроцитомы (103), астроцитомы (248), олигодендроглио­мы (126), анапластические олигодендроглиомы (25), смешанные глиомы (60), анапластические смешанные глиомы (15), эпендимомы (85), анапластические эпендимомы (14). Другие нейроэпителиальные опухоли встречались в еди­ничных случаях. Контрольные группы составили опухоли, не экспрессиру­ющие антитела к ВПГ, в которых не выявлялись внутриядерные включения, характерные для ВПГ. Для глиобластом - 58 опухолей, для анапластических астроцитом - 10, для астроцитом - 20, для олигодендроглиом - 10, для оли­гоастроцитом - 8, для эпендимом - 8. Для анапластических олигоастроцитом и эпендимом контрольные группы статистической обработке не подверга­лись, поскольку каждая из них составила по 2 случая. Они использовались для сравнения морфологических признаков. Для проведения морфологического исследования кусочки опухоли фиксировались в 10%-м нейтральном форма­лине и заключались в парафин. Толщина гистологических срезов составила 4 мкм. Все препараты окрашивались гематоксилином и эозином.

Для выявления в опухолях ВПГ использовалось иммуногистохимическое исследование с антителами к антигену вируса простого герпеса I и II типа. В работе было проведено изучение пролиферативной активности, основан­ное на ИГХ-анализе протеинов ядра, связанных с репликацией ДНК при по­мощи моноклональных антител к Ki-67, который является ядерным антигеном. Он присутствует в клетках во время активных фаз клеточного цикла (G1, S, G2 и М) и отсутствует в фазе G0 (покоящихся клетках).

Результат был представлен в виде окрашенных в коричневый цвет ядер с более интенсивным прокрашиванием ядрышек, а также отчетливо выявлен­ных митотических фигур. По экспрессии Ki-67 определялся индекс пролифе­ративной активности (ИПА). Определение ИПА производилось в 9 случайных полях зрения на большом увеличении (объектив х40), где подсчитывалось общее число опухолевых клеток (не менее 100) и количество иммунопозитив- ных клеток к Ki-67 с последующим подсчетом их процентного соотношения.

Количество сосудов выявлялось при помощи моноклональных антител к CD- 34, являющихся иммуногистохимическим маркером эндотелиальных клеток. Экспрессия CD-34 определялась в виде четко окрашенных в коричневый цвет стенок сосудов, а также в виде отдельно расположенных иммунореактивных эндотелиальных клеток коричневого цвета. Микрососуды, которые марки­ровались CD-34, подсчитывались на большом увеличении микроскопа (х40) в наиболее васкуляризированных участках, в так называемой горячей точке. Каждую иммунореактивную эндотелиальную клетку считали исчисляемым сосудом. Для идентификации воспалительной инфильтрации проводилось иммуногистохимическое исследование с набором моноклональных анти­тел CD 45 (общий лейкоцитарный фактор), CD 8 (T-лимфоциты). Для изучения апоптоза проводилось иммуногистохимическое исследование с p53 и Ьс1-2, являющимися факторами ускорения либо замедления апоптоза. Для изучения агрессивности роста опухолей изучался рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor).

Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического ис­следования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для «демаскировки» антигенов проводили прогрева­ние срезов на водяной бане, в предварительно нагретом до 95-99 °С буфере, в течение 30 минут. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15-20 минут и переносили в фосфатный буфер на 5 минут. Для бло­кирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 10 минут в темно­те с 3%-й перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 минут в фосфатном буфере. Для блокирования неспец­ифического связывания антител срезы инкубировали 15 минут с 1%-м раство­ром бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными антитела­ми проводили при 40 °С в течение 16 часов. После первичных антител стекла промывали 2 раза по 5 минут в фосфатном буфере. Инкубацию с проявочной тест-системой проводили при комнатной температуре в течение 20 минут, за­тем срезы промывали 2 раза по 5 минут. Для визуализации иммуногистохи­мической реакции использовали DAB+ систему [DAKO]. Реакцию проводили в темноте в течение 5-10 минут. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали под покровные стекла.

Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа Leica (Германия) под увеличением х100, х200, х400. Для всех мар­керов оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мем­брана). Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество.

**Результаты и обсуждение.** Для высокозлокачественных глиальных опу­холей, к которым относятся глиобластома, анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитома и анапластическая эпендимома, был характерен этапный рост. Скорость роста определяло соотношение ростовых факторов, к которым относятся преждевсего соотношение апоптозного P53 и антиапоптозного фактора Bcl-2, индекс пролиферативной активности, а также количество сосудов в наиболее васку­ляризированной (горячей) точке. Все перечисленные показатели для нейро­эпителиальных опухолей, контаминированных ВПГ, были выше для опухолей, протекающих на фоне обострения хронического воспаления. Показатели ро­ста высокозлокачественных опухолей отображены в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 и 2 следует, что глиобластома, протекавшая на фоне хрониче­ского воспаления, имела разность между экспрессией bcl-2 и p53 в эндотелии

Таблица 1

Показатели роста высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей, протекающих на фоне хронического воспаления

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Опухоль** | **Bcl-2 (сосуд) %** | **P53 (сосуд) %** | **Bcl-2 (опухоль) %** | **P53 (опухоль) %** |
| Глиобластома | 26,7 (19,4; 33,6) | 18,7 (12,3; 24,5) | 14,7 (12,9; 16,5) | 13,2 (9,9; 16,5) |
| Анапластическая астроцитома | 21,7 (14,3; 27,5) | 13,8 (10,1; 16,5) | 13,5 (9,4; 16,7) | 12,8 (8,1; 14,9) |
| Анапластическая  олигодендроглиома | 20,6 (15,9; 25,6) | 13,6 (6,4; 18,3) | 13,7 (7,9; 19,5) | 12,6 (8,2; 16,5) |
| Анапластическая  олигоастроцитома | 19,6 (12,6; 28,2) | 12,2 (8,1; 16,9) | 13,6 (7,6; 19,3) | 12,8 (7,8; 16,5) |
| Анапластическая эпендимома | 21,1 (18,6; 23,2) | 13,5 (7,2; 19,1) | 13,7 (7,7; 1941) | 12,8 (6,2; 18,1) |

Таблица 2

Показатели роста высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей, протекающих на фоне обострения хронического воспаления

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Опухоль** | **Bcl-2 (сосуд) %** | **P53 (сосуд) %** | **Bcl-2 (опухоль) %** | **P53 (опухоль) %** |
| Глиобластома | 29,1 (28,4; 32,6) | 20,3 (16,8; 25,1) | 14,8 (11,4; 17,5) | 13,3 (11,2; 14,7) |
| Анапластическая астроцитома | 23,6 (17,1; 23,7) | 15,4 (13,2; 17,7) | 13,6 (11,7; 14,1) | 12,8 (10,6; 14,1) |
| Анапластическая  олигодендроглиома | 22,9 (16,8; 26,3) | 15,8 (13,4; 18,1) | 13,6 (11,5; 13,9) | 12,8 (11,1; 14,2) |
| Анапластическая  олигоастроцитома | 22,7 (16,1; 27,2) | 14,7 (11,2; 17,1) | 13,5 (12,1; 14,5) | 12,7 (9,6; 15,5) |
| Анапластическая эпендимома | 23,2 (16,8; 23,4) | 15,2 (12,9; 1,6,2) | 13,5 (11,2; 14,7) | 12,8 (10,6; 14,1) |

сосудов, равную 7,9%, а при обострении хронического воспалительного про­цесса - 8,7% (p<0,01). Для анапластической астроцитомы разность экспрессии при хроническом воспалении составляла 7,9%, при его обострении - 8,2% (p<0,05), для анапластической олигодендроглиомы - 6,9% и 7,1% (p<0,05), для анапластической олигоастроцитомы - 7,4% и 8,1% (p<0,05), для анапластиче­ской эпендимомы - 7,2% и 7,8% (p<0,05) соответственно.

При сравнении каждой из групп высокозлокачественных глиальных опу­холей с контрольной группой (не экспрессирующей антитела ВПГ) количество экспрессии bcl-2 в эндотелиальных клетках было повышено в 3 раза (p<0,01 по каждой из групп).

Экспрессия антиапоптозного фактора bcl-2 увеличивалась поочередно в опухолевых и в эндотелиальных клетках в зависимости от фазы роста опухо­ли, который начинался с увеличения количества сосудов. Было отмечено, что количество антиапоптозного фактора изменялось более значительно в со­судах. Это проявлялось достоверным увеличением их количества в горячей точке (p<0,01).

Проведенный корреляционный анализ между количеством экспрессии антигена к ВПГ и EGFR в высокозлокачественных глиомах показал, что имеется положительная корреляционная взаимосвязь между количеством экспрес­сии антител к ВПГ и EGFR (для глиобластомы R=0,900632).

Для низкозлокачественных глиальных опухолей отмечалось увеличение клеточной популяции. При сравнении клеточной плотности астроцитом, ана­пластических астроцитом и глиобластом обнаружено, что она увеличивалась в два раза по мере увеличения степени злокачественности, проявляющейся появлением пролиферирующих сосудов. Клеточная плотность астроцитом - 98,3, анапластических астроцитом - 186,4, глиобластом - 266,2.

При изучении историй болезни пациентов с глиомами было установлено, что в случаях, когда опухоль протекала на фоне обострения хронического воспаления, рецидив наступал в 2 раза скорее. У пациентов с глиобластомами он выявлялся от 3 до 6 месяцев, в то время как на фоне хронизации процесса эти опухоли рецидивировали в интервале 9-12 месяцев. Для пациентов с ана­пластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами этот период составлял 6-9 месяцев и 12-18 месяцев соответственно. В случаях с глиомами низкой степени злокачественности (IIGr) на фоне обострения хро­нического воспаления в первые 12-24 месяца 30% опухолей рецидивировали с повышением степени злокачественности. Эти же опухоли, протекающие на фоне хронического воспаления, не проявляли себя до 5 лет.

Таким образом, для определения тактики лечения пациента и прогнози­рования продолженного роста (рецидива) глиальных опухолей при помощи моноклональных антител к CD-34 определялось количество сосудов в одном

(наиболее васкуляризированном) поле зрения. Это являлось прогностиче­ским признаком для скорости рецидивирования. Для анапластической астро­цитомы оно составило 25 и более, для анапластической олигодендроглиомы - 26 и более, для глиобластомы - 37 и более.

При таком количестве сосудов в опухолевой ткани (в I поле зрения на уве­личении х40) рецидив у анапластической астроцитомы и анапластической олигодендроглиомы возникал через 6-9 месяцев, у глиобластомы - через 3-6 месяцев.

Глиальные опухоли II степени злокачественности имели свои особенно­сти роста, обусловленные количеством экспрессии антигена ВПГ в опухоле­вой ткани. Экспрессия антигена ВПГ была диффузной и очаговой. Эти опу­холи экспрессировали антитела к ВПГ одномоментно и эндотелием сосудов, и опухолевыми клетками. При увеличении числа клеток в 2 раза появлялся пролиферирующий сосуд, что увеличивало степень агрессивности роста опухоли.

**Выводы:**

1. Различия в механизмах роста высокозлокачественных и низкозлокаче­ственных глиальных опухолей заключаются в преимущественной проли­ферации эндотелиальных клеток, что определяет первичность роста со­судов, являясь основным механизмом при опухолевой прогрессии.
2. Механизм взаимодействия вирусного генома с опухолевой тканью заклю­чается в увеличении количества антиапоптозного фактора (bcl-2) и эпи­дермального фактора роста по всем группам опухолей.
3. Агрессивность течения опухолевого процесса зависит от наличия при­знаков обострения продуктивного воспаления, вызванного контамина­цией ВПГ.
4. Морфологическим критерием, влияющим на скорость наступления ре­цидива (продолженного роста), является количественная оценка сосудов опухоли в горячей точке.

Литература

1. Зильбер Л.А. Этиология и патогенез раковой болезни в свете иммунологи­ческого эксперимента / Л. А. Зильбер // Вопросы нейрохирургии. - 1952. - № 1. - С. 12-18.
2. Колобов, А. В. Апоптозные и антиапоптозные маркеры в плацентах при ин­фекции, вызванной вирусами семейства герпеса / А. В. Колобов // Матери­алы IV Всерос. съезда патологоанатомов МГМИ. - М, 2006. - С. 221.
3. Копнин, Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б. П. Копнин // Биохимия. - 2000. - С. 5-33.
4. Хмара, М. Е. Морфологические аспекты персистенции вируса простого герпеса (ВПГ) в головном мозге при хронических энцефалитах и нейроэк­тодермальных опухолях / М. Е. Хмара, Г. П. Дубойская, М. К. Недзьведь // Па­томорфология опухолей и инфекционных заболеваний человека: матери­алы 4 Респ. науч. конф. патологоанатомов Беларуси, Минск, 7-8 дек. 2000 г. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Мин. гос. мед. ин-т, Респ. науч. о-во пато­логоанатомов; редкол. М. К. Недзьведь [и др.]. - Минск: МГМИ, 2000. - С. 91.
5. Drachmann, D. A. Herpes simplex and acute inclusion body encephalitis / D. A. Drachmann, R. D. Adams // Archs. Neurol. - 1982. - Vol. 7. - P. 61-79.
6. Henchen, F. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis / F. Henchen, D. Hanahan, J. Folknian // Cell. - 1996. - Vol. 86, № 12. - P. 353-368.
7. Huebner, R. Oncogenes of RNA Tumor Vituses as determinants of Cancer / R. Huebner, G.Todaro// Proc.nat. Acad. Sci USA. - 1969. - Vol. 64 - P1087- 097.
8. Nirabayashi, Y. Singeneic monoclonal MGm3, aprominent ganglioside of B-16 melanoma / Y. Nirabayashi, A. Hamaoka, M. Mastumoto // Biol Chem. - 1985. - Vol. 260. - P. 13328-13333.

УДК 616.853-039.31:616.831-007.64]-07

Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Змачинская О.Л., Пашковская И.Д., Василевская Л.А., Сельский М.С., Рубахов А.М.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Алгоритм обследования пациентов с эпилептическими приступами при аневризмах сосудов головного мозга

**Резюме.** В статье представлены данные литературы по этиопатогенезу эпилептических приступов при аневризмах церебральных артерий. Разра­ботан алгоритм обследования пациентов с эпилептическими приступами и аневризмами церебральных артерий, который включает оценку неврологи­ческого статуса, обследования по шкалам WFNS, Ханта - Хесса (в случаях разо­рвавшихся артериальных аневризм), опрос по шкале MMSE для оценки ког­нитивных функций пациента; нейровизуализационные исследования с целью определения размеров, локализации аневризм и внутримозговых кровоиз­лияний; электроэнцефалографию для определения наличия эпилептиформ­ной активности; дуплексное сканирование экстракраниальных отделов ма­гистральных артерий головы и транскраниальное дуплексное сканирование с целью оценки наличия внутрипросветных образований и степени стеноза (%), спектральных и скоростных характеристик кровотока в артериях; спекл- оптическое исследование функционального состояния кожной микрогемо­динамики; биохимические исследования отдельных показателей углеводно­энергетического обмена и проантиоксидантного состояния в крови.

**Введение.** Аневризмы сосудов головного мозга, особенно расположен­ные супратенториально, в 14% случаев осложняются эпилептическими при­ступами. Кровотечение из аневризмы повышает риск развития приступов в несколько раз [8]. Эпилептические приступы при артериальных аневризмах (АА) чаще наблюдаются у пациентов старше 30 лет, что может указывать на зна­чение в формировании аневризм экзогенных вредностей (инфекции, травмы) и эндогенных патогенных факторов (атеросклероз, гипертоническая болезнь). Однако указанные факторы могут одновременно и самостоятельно обу­словить развитие эпилептического процесса. Например, при атеросклерозе в сосудистой стенке возникают дистрофические процессы, что может привести к образованию АА, а атеросклеротическая энцефалопатия в этой же ситуации может стать причиной формирования очага эпилептической активности. Ино­гда в механизме развития эпилептического процесса участвуют несколько патогенных факторов. Например, наличие церебральной АА само по себе мо­жет оказаться совершенно бессимптомным для пациента до определенного момента времени. Однако на фоне атеросклероза и развивающейся вслед­ствие этого мозговой сосудистой недостаточности АА нередко приобретает свойства эпилептогенного очага. В таких случаях решение вопроса патогенеза эпилепсии является затруднительным [2].

Аневризмы, проявляющиеся эпилептическими приступами до разрыва, чаще всего являются гигантскими. К ним относится около 5% всех АА. Суще­ствует несколько гипотез возникновения эпилептических приступов у па­циентов с гигантскими АА. Во-первых, сдавление и инфаркт структур височ­ной доли, которые имеют низкий порог судорожной готовности и являются эпилептогенными очагами при их повреждении. Во-вторых, минимальные аневризматические утечки крови могут способствовать возникновению эпи­лептического фокуса в поврежденной зоне мозга [21]. В-третьих, кальцифи­цированные стенки аневризмы ведут себя подобно гамартомам и могут при­водить к возникновению эпилепсии [22]. В исследовании, посвященном АА сосудов головного мозга, выполненном Locksley, у 4% пациентов из 2621 с су­барахноидальным кровоизлиянием (САК), имелись предшествующие эпилеп­тические приступы [17]. Описаны случаи эпилепсии и при неразорвавшихся аневризмах малых размеров [16].

Нередко эпилептические приступы возникают в геморрагическом перио­де, повторяясь иногда в последующем вне геморрагического синдрома. Ино­гда в таких случаях приступы носят серийный характер. В случаях серийного и статусного течения эпилептических приступов аневризмы чаще имеют боль­шие размеры и локализуются на артериях виллизиева круга или на близле­жащих крупных артериях. Большое количество излившейся крови и близость в этих случаях АА к диэнцефально-таламическим структурам являются при­чиной ранней генерализации приступов и тенденции к их серийному тече­нию [2].

Большое значение в развитии церебральной симптоматики, в том числе эпилептических приступов, в остром периоде САК принадлежит ангиоспа- стическим явлениям, нередко приводящим к необратимым ишемическим поражениям мозга, а также образующейся в результате кровоизлияния вну­тримозговой гематоме [2, 6, 10]. Можно предположить, что вазоспазм сосудов головного мозга с формированием ишемических очагов может способство­вать растормаживанию определенных структур антиэпилептической системы. Не только в формировании, но и в компенсации эпилептической активности головного мозга определенную роль играют гемодинамические нарушения. Диссоциация между высоким уровнем эпилептической активности и ее гемо­динамическим обеспечением способствует развитию гипоксии мозга и, как следствие, прогрессированию эпилептического процесса [3].

Симптоматический вазоспазм церебральных сосудов развивается в 20­40% случаев разорвавшихся АА [10]. В развитии сосудистого спазма при САК участвуют 2 фактора: 1) механическое раздражение стенки артерий массой крови и внезапное повышение внутричерепного давления; 2) ирритация сим­патического аппарата пиальных артерий токсическими продуктами гемолиза.

Описаны случаи развития фокальных эпилептических приступов, харак­терных для локализации очага в роландовой, премоторной, дополнитель­ной моторной, оперкулярной области коры головного мозга при наличии разорвавшейся аневризмы базального расположения. Это можно объяснить разницей в судорожном пороге отдельных областей коры и дисгемическим процессом, возникшим вследствие артериального спазма на отдалении от расположения аневризмы. Кроме этого, нарушение региональной гемодина­мики на отдалении от аневризмы может быть обусловлено также развитием дистрофических процессов в стенке аневризмы. Дистрофические процессы приводят к обеднению стенки аневризмы эластическими, мышечными волок­нами и нервными элементами, что приводит к своеобразной блокировке, рас­пространению по данному сосуду вазомоторных импульсов и пульсовой вол­ны. Это является причиной нарушения синхронности вазомоторных эффектов в проксимальном и дистальном сегментах артерии, что в свою очередь отра­жается на величине объемного кровотока и возбудимости корковых областей соответствующего артериального бассейна, находящегося на отдалении от аневризмы [2, 5, 7, 11].

Молодой возраст (младше 40 лет), тяжесть клинического состояния, вы­сокая плотность кровоизлияния при разрыве АА, острая гидроцефалия, по­вторное истечение крови способствуют возникновению приступов в момент кровоизлияния, что связано с биохимической дисфункцией клеток [12, 20].

Эпилептические приступы могут возникать также впервые после нейро­хирургического лечения АА. Риск возникновения эпилептических приступов после нейрохирургического лечения разорвавшихся аневризм сосудов го­ловного мозга составляет 10,7% при клипировании и 11,1% при эндоваску­лярном лечении. В случае неразорвавшихся АА риск достигает 9,2% и 6,2% соответственно [14]. В общем частота возникновения эпилептических при­ступов у пациентов, оперированных по поводу АА, варьирует в диапазоне от 3,0% до 42,1% [18]. У 3% пациентов существует риск возникновения немедлен­ных приступов, то есть возникающих в течение 24 часов после оперативного лечения. При этом у 77,5% из них приступы случаются в течение 6 часов после операции [15]. Среднее время возникновения эпилептических приступов по­сле нейрохирургического лечения аневризм составляет около 7 месяцев [20].

Нейрохирургические вмешательства могут приводить к развитию ранних и поздних приступов по двум механизмам, которые тесно связаны. Один из них может быть обусловлен генерацией свободных радикалов, в основном вызванной экстравазальной утечкой компонентов крови. Повторное воздей­ствие свободных радикалов может приводить к формированию эпилептиче­ского фокуса по типу киндлинга. Формирование свободных радикалов наблю­далось при моделировании киндлинга как in vitro [13], так и in vivo [19]. Другой механизм может быть обусловлен нарушением чрезмембранного ионного ба­ланса, вызванного ишемией и гипоксией, для которых характерно снижение запасов аденозинтрифосфата и сдвиг мембранного потенциала, контролируе­мого деятельностью Na-К-АТФ-азы, что может приводить к развитию спонтан­ных пароксизмальных разрядов.

Таким образом, по многочисленным данным литературы, достаточно чет­ко постулируется взаимозависимость и взаимообусловленность сосудистой патологии головного мозга и различных форм эпилепсии. Показано сходство обменных нарушений в организме и непосредственно в тканях головного мозга при церебральной ишемии и эпилепсии. В частности, это касается акти­вации процессов перекисного окисления липидов, развития митохондриаль­ной дисфункции, глутамат-кальциевого каскада, нарушений работы ионного транспорта, нейромедиаторного баланса и возникновения эндотелиальной дисфункции. Однако многие вопросы патогенеза развития симптоматической эпилепсии на фоне АА как частного случая сосудистой патологии головного мозга недостаточно изучены и дискутабельны, что требует проведения даль­нейших исследований в этой области, направленных в первую очередь на улучшение процессов нейропластичности и нейропротекции и повышения порога судорожной активности с целью предотвращения формирования эпи­лептогенного очага. С учетом вышеизложенного была сформулирована цель настоящей работы.

**Цель исследования.** Оптимизировать алгоритм обследования пациентов с эпиприступами при АА сосудов головного мозга.

**Методы исследования и алгоритм обследования пациентов с эпилеп­тическими приступами при артериальных аневризмах:**

**Клинико-неврологическое обследование.** В неврологическом статусе пациентов с АА оценивается состояние высшей нервной деятельности, функ­ция черепных нервов, двигательная, чувствительная, координаторная сферы, менингеальные знаки. Неврологический статус анализируется в 1-3-и сутки после госпитализации, на момент выписки из стационара и спустя 11-13 мес. после оперативного лечения.

Для оценки тяжести САК применяют шкалу Ханта - Хесса и шкалу WFNS. Для оценки состояния пациентов применяют ШКГ. Для выявления возмож­ных когнитивных нарушений используется краткая шкала оценки психиче­ского статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) - короткий опросник из 30 пунктов. В ходе выполнения тестов происходит краткая оценка арифмети­ческих способностей человека, его памяти и ориентировки в пространстве и времени.

**Компьютерная томографическая ангиография сосудов головного мозга.** Для определения размеров, локализации аневризмы и внутримозго­вых кровоизлияний выполняется компьютерная томографическая (КТ) ангио­графия однократно до оперативного вмешательства.

Перед КТ-ангиографией необходимо исключить наличие противопоказа­ний (аллергия на контрастное вещество, почечная недостаточность, дисфунк­ция щитовидной железы и т.д.). Для снижения риска развития аллергической реакции во время исследования, особенно при любых аллергических реакци­ях в анамнезе, назначаются противоаллергические препараты.

Во время КТ-ангиографии вводится контрастное вещество на основе йода в объеме ~100 мл в венозный катетер (как правило, установленный в локте­вую вену). В процессе введения контрастного вещества делают серию скани­рований головного мозга рентгеновскими лучами. Создается трехмерное (3D) изображение кровеносных сосудов. После этого посредством мультипланар- ной и трехмерной компьютерной реконструкции врач-рентгенолог анализи­рует полученные изображения.

**Электроэнцефалографические исследования.** При регистрация ЭЭГ электроды располагаются симметрично билатерально над лобными, височ­ными, центральными, теменными и затылочными областями. После установки электродов и проверки импеданса переходят к ее регистрации, которую вы­полняют в состоянии пассивного бодрствования обследуемого при закрытых глазах. Исследование включает запись ЭЭГ покоя и регистрацию ответов на стандартные функциональные нагрузки (реакция на открывание и закрыва­ние глаз, ритмическая фотостимуляция и гипервентиляция (ГВ). ГВ выполняют в течение не менее 5 минут с непрерывной записью через 5-10 минут после первого этапа.

Для проведения спектрального анализа выбирают не содержащие арте­факты эпохи длительностью не менее 8 секунд. При спектральном анализе значения спектральной мощности рассчитывают для каждого диапазона ЭЭГ: дельта, тета, альфа, бета-1 и бета-2.

ЭЭГ исследования у пациентов с АА проводят в 1-3-и сутки после госпита­лизации, на момент выписки из стационара и спустя 11-13 мес. после опера­тивного лечения.

**Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов магистраль­ных артерий головы и транскраниальное дуплексное сканирование.** При исследовании экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) изучают плечеголовной ствол, 1-й сегмент подключичных артерий, позвоноч­ные артерии (ПА) в сегментах V1-V2, общую сонную артерию (ОСА), внутрен­нюю сонную артерию (ВСА), проксимальные отделы наружной сонной арте­рии (НСА).

Оценивают: ход артерии, толщину и структуру комплекса интима-медиа (КИМ), наличие внутрипросветных образований и степень стеноза (%), спек­тральные и скоростные характеристики кровотока в ВСА и ПА. Рассчитывают количественные характеристики - пиковую систолическую скорость кровото­ка - Vps (см/сек.), максимальную конечную диастолическую скорость кровото­ка - Ved (см/сек.), индекс периферического сопротивления (IR) в аневризмати- чески измененных и интактных сосудах.

При исследовании артерий основания головного мозга оценивают спек­тральные и скоростные характеристики кровотока в СМА сегменте М1, ПМА сегменте А1, ЗМА в сегментах Р1 и Р2, ПА в сегменте V4, в проксимальном отделе ОА. Определяют количественные характеристики - Vps (см/сек.), Ved (см/сек.), IR.

Для выявления церебрального ангиоспазма используют индекс Линдегар- да (ИЛ): соотношение пиковой систолической линейной скорости кровотока в СМА к таковой в экстракраниальном отделе ВСА. Значение ИЛ от 2 до 3 может оцениваться как диагностически значимое для лиц с функциональным вазо­спазмом, выше 3 является признаком выраженной патологии [6].

Исследования церебральной гемодинамики у пациентов с АА проводят в 1-3-и сутки после госпитализации, на момент выписки из стационара и спустя 11-13 мес. после оперативного лечения.

**Спекл-оптические исследования кожной микрогемодинамики.** Ал­горитм проведения спекл-оптического исследования реактивности сосудов микрогемоциркуляторного русла кожных покровов лобной и височной об­ластей на контралатеральных сторонах лица предусматривает регистрацию спекл-оптических показателей в состоянии функционального покоя для опре­деления исходного состояния кровотока, а затем в условиях выполнения ды­хательных тестов.

На основании учета анатомических особенностей кровоснабжения и на­личия анастомозов между сосудами наружной и внутренней сонными арте­риями оптимальной областью регистрации спекл-оптических показателей кожной микрогемодинамики (МГД) с целью косвенной оценки цереброва­скулярной реактивности в условиях выполнения дыхательных проб выбраны кожные покровы лба. В лобных отделах теменная ветвь поверхностной височ­ной артерии анастомозирует с надглазничной ветвью из системы внутренней сонной артерии, кровоснабжающей кожу лба. Это позволяет по изменениям кожного кровотока, регистрируемого в лобной области, косвенно судить о ди­намике церебральной микрогемоциркуляции.

Обследование пациента проводят в положении лежа, приемно-освети­тельный датчик располагают последовательно в симметричных точках снача­ла в области лба, на 2 см выше надбровных дуг, а затем на висках, на левой и правой сторонах, и регистрируют флуктуации интенсивности спекл-поля, рас­сеянного кожей, освещенной источником лазерного излучения, в состоянии функционального покоя и в условиях выполнения дыхательных тестов.

Алгоритм проведения гиперкапнической функциональной пробы с за­держкой дыхания (ЗД) включает запись параметров кожной МГД при спокой­ном дыхании для оценки ее исходного уровня, затем после окончания ЗД, про­должающейся 25-30 сек. Последующую регистрацию осуществляют в течение 5 мин после восстановления дыхания с фиксацией результатов каждую мину­ту (гиперкапнический тест с оценкой вазодилатационного резерва).

Оценку вазоконстрикторного резерва сосудов головного мозга проводят в условиях выполнения гипокапнической функциональной пробы с гипервен­тиляцией (ГВ). Спекл-оптические параметры МГД регистрируют при спокой­ном дыхании для оценки ее исходного уровня, затем после окончания 3-ми­нутной ГВ в течение 5 мин с фиксацией результатов каждую минуту.

Сосудистую реактивность оценивают, сравнивая значения показателей до проведения тестов с ЗД и ГВ и через 1, 2, 3, 4, 5 мин после прекращения ЗД или форсированного дыхания соответственно.

Коэффициент реактивности (КР) определяется по следующим формулам:

* для мощности спектра S: KPs= (S / S0 - 1) х 100,
* для средней частоты спектра f: KP<f>= (<f> / <f>0 - 1) х 100,
* для полосового коэффициента Kb: KPKb = ( Kb / Kb0 -1) х 100,

где S, <f>, Kb - показатели в течение функционального теста, S0, <f>0, Kb0 - показатели в фоне [9].

Для определения асимметрии параметров кровотока между контралате­ральными сторонами проводят сравнение значений спекл-оптических пока­зателей, выраженное в процентах, по следующим формулам:

* для мощности спектра S: (5 я / 5левая - 1) х 100,
* для средней частоты спектра <f>: (<^правая / <^левая - 1) х 100,
* для полосового коэффициента Kb: (КЬправая / Kb левая - 1) х 100.

Спекл-оптические исследования сосудистой реактивности кожного кро­вотока у пациентов с АА проводят в 1-3-и сутки после госпитализации, на мо­мент выписки из стационара и спустя 11-13 мес. после оперативного лечения.

**Биохимические исследования.** С целью определения выраженности ишемических нарушений, обусловленных тканевой гипоксией в нервной тка­ни головного мозга, развившихся при АА сосудов головного мозга, опреде­ляют концентрацию метаболитов углеводного обмена - лактата и пирувата в венозной крови, а также вычисляют коэффициент лактат/пируват, который, по мнению некоторых авторов, косвенно отражает интрацеллюлярное соотно­шение NAD\*H2/NAD+ [1].

В качестве маркеров окислительного стресса в крови у пациентов опре­деляют концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), повышение которой свидетельствует об интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Одновременно исследуют активности ферментов антиоксидантной защиты - супероксиддисмутазы (СОД) и ката­лазы. Также определяют общую антиоксидантную активность (ОАА) в крови, характеризующую неферментативную антиоксидантную систему организма, выражаемую в размерности молярной концентрации тролокса (водораство­римого аналога витамина Е). Считается, что альфа-токоферол (основной компо­нент витамина Е) - это наиболее распространенный природный антиоксидант, содержащийся в сыворотке и в плазматических клеточных мембранах, оказы­вающий влияние на содержание продуктов ПОЛ [4].

Для определения наличия вторичного воспаления в нервной и сосудистой ткани, развившегося при мешотчатых аневризмах сосудов головного мозга, изучают в сыворотке крови пациентов концентрацию фактора некроза опухо­ли альфа, являющегося одним из провоспалительных цитокинов.

Биохимическое исследование указанных показателей проводят в 1-3-и сутки после госпитализации пациентов, на момент выписки из стационара и спустя 11-13 мес. после оперативного лечения.

**Заключение.** В статье представлен оптимизированный алгоритм обсле­дования пациентов с эпилептическими приступами при аневризмах цере­бральных артерий, включающий оценку неврологического статуса, обследо­вания по шкалам WFNS, Ханта - Хесса (в случаях разорвавшихся АА), опрос по шкале MMSE для оценки когнитивных функций пациента. С целью определе­ния размеров, локализации АА и внутримозговых кровоизлияний выполняют КТ-ангиографию. Для оценки биоэлектрической активности головного мозга и возможного выявления эпилептиформной активности проводят ЭЭГ-исследо- вание. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов магистральных артерий головы и ТКДС позволяет установить наличие внутрипросветных об­разований и степень стеноза (%), спектральные и скоростные характеристики кровотока в артериях. Спекл-оптическое исследование выполняют для оцен­ки функционального состояния кожной микрогемодинамики. Исследуют от­дельные показатели углеводно-энергетического обмена и проантиоксидант- ного состояния в крови.

Литература

1. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возмож­ные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию / Е.И. Маев­ский [и др.] // Рос. биомед. журн. - 2000. - № 1. - С. 32-36.
2. Габашвили, В.М. Эпилептические припадки в клинике аневризм сосудов головного мозга/В.М. Габашвили, Э.С. Прохорова, Р.Р. Шакаришвили// Эпи­лептические припадки при сосудистых заболеваниях головного мозга. - Тбилиси.: Мецниереба, 1986. - 337 с.
3. Гузева, В.И. // Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей / В.И. Гузева. - М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2007. - 568 с.
4. Камышников, В.С. Метаболические факторы формирования патологиче­ских состояний, связанных с нарушением антиоксидантного статуса ор­ганизма: методы оценки / В.С. Камышников, П.А. Киселев, Н.Н. Кохнович [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. - 2014. - № 3 (11). - С. 116-133.
5. Куртусунов, Б.Т. Структурные преобразования вертебро-базилярной си­стемы в процессе старения // Журн. теоретической и практической меди­цины. - 2010.-Т. 8. [Однораловские чтения]. - С. 140-141.
6. Лелюк, В.Г. Церебральный вазоспазм: этиология, патогенез, критерии диа­гноза: Методическое пособие / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. - М., 2011.
7. Липовецкий, Б.М. Локализация сосудистых поражений при атеросклерозе и особенности липидного состава крови / Б.М. Липовецкий, Т.В. Виногра­дова // Тер. архив. - 2002. - Т. 74, № 6. - С. 55-57.
8. Литовченко, Т.А. Эпилепсия и эпилептические припадки после нейрохи­рургических операций / Т.А. Литовченко, В.А. Флорикян // Укр. вестник психоневр. - 2014. - Т. 22, № 3. - С. 139-145.
9. Свистов, Д.В. Регуляция мозгового кровообращения и методы ее оценки методом транскраниальной допплерографии / Д.В. Свистов, В.Б. Семеню- тин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2003, № 4. - С. 20-27.
10. Сидорович, Р.Р. Современные подходы к диагностике, профилактике и ле­чению сосудистого спазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / Р.Р. Сидорович, М.С. Сельский, Л.П. Пархач, О.Л. Змачин- ская // Актуальные проблемы неврологии и нейрохир. - 2014. - № 17. - С. 200-209.
11. Фомкина, О.А. Морфология внутричерепных частей позвоночных, бази­лярных и задних мозговых артерий у взрослых людей различного возрас­та и пола :автореф.дис. ... канд. мед.наук: 14.00.02/О.А. Фомкина;Сара- тов. гос. мед. ун-т. - Волгоград, 2006. - 31 с.
12. Choi, K.S. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors / K.S. Choi [et al.] // J. Korean Neurosurg. Soc. - 2009. - Vol. 46, № 2. - Р. 93-98.
13. Free radical production correlates with cell death inaninvitro model ofepilepsy / M.V. Frantseva [et al] // Eur. J. Neurosci. - 2000. - № 12. - P. 1431-1439.
14. 14. Hoh, B.L. Incidence of ventricular shunt placement for hydrocephalus with clipping versus coiling for ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database: 2002 to 2007 / B.L. Hoh [et al] // World Neurosurg. - 2011. - Vol. 76(6). - P. 548-554.
15. Ishikawa, M. Postoperative convulsion on the long-term follow-up in aneurysmal surgery / M. Ishikawa, H. Handa // No ShinkeiGeka. - 1984. - № 12. - P. 63-68.
16. Kamali, A. W. Aneurysms and epilepsy: an increasingly recognized cause / A. W. Kamali, O.C. Cockerell, P. Butlar // Seizure. - 2004. - № 13. - Р. 40-44.
17. Locksley, H.B. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations / H.B. Locksley // J. Neurosurg. - 1966. - № 25. - Р. 321-368.
18. Manaka, S. Postoperative seizures: epidemiology, pathology, and prophylaxis / S. Manaka, B. Ishijima, Y. Mayanagi // Neurol. Med. Chir. - 2003. - № 43. - P. 589-600.
19. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy / M.V. Frantseva [et al] // Neuroscience. - 2000. - № 97. - P. 431-435.
20. Raper, D.M. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes / D.M. Raper [et al] // World Neurosurg. 2013. - Vol. 79(5-6). - P. 682-690.
21. Sena, J.C. Unruptured intracranial aneurysm presenting with epileptic seizure / J.C. Sena, Y. Reynier, B. Alliez // Arq. Neuropsiquiatr. - 2003. - Vol.61, № 3-A. - P. 663-667.
22. Unusual association of intractable temporal lobe seizures and intracranial aneurysms in an adolescent: is it a coincidence? / S.S. Baeesa [et al] // Pediatr. Neurosurg. - 1998. - № 28. - Р. 198-203.

УДК 616-009.8

Марьенко И.П., Ровбуть С.М., Лихачёв С.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Возможные патофизиологические механизмы мигрень-ассоциированного головокружения: анализ собственных наблюдений

**Резюме.** Представлен анализ состояния вестибулярной функции и пе- рикраниальных мышц у 40 пациентов с мигренью. Использовались такие методы, как вестибулометрия, с функциональными тестами под контролем электронистагмографии и нейроортопедическое тестирование. Установлена достоверно высокая доля жалоб на головокружение и напряжение мышц шеи в различные периоды приступа мигрени. Установлено, что у всех пациентов с клиническими проявлениями мигрени выявляются вестибулярные наруше­ния в субкомпенсированной форме, обусловленные дисциркуляцией в вер­тебрально-базилярном бассейне артерий. Что подтверждается выявлением в межприступном периоде у пациентов с мигренью провокационного нистаг­ма при пробе де Клейна до 76,5% (p<0,05). При соотношении результатов ве­стибулярного тестирования и нейроортопедического обследования установ­лено, что у 13 пациентов с различными патобиомеханическими нарушениями шейного отдела позвоночника регистрировался провокационный нистагм при проведении пробы де Клейна и пробы Дикса - Холлпайка. Полученные результаты указывают на высокий риск развития вестибулярной дисфункции мигрени у пациентов с мигренью и патобиомеханическими нарушениями шейного отдела позвоночника.

**Введение.** Известно, что сочетание мигрени и головокружения встре­чается в популяции достаточно часто. Проведенные эпидемиологические исследования взаимосвязи мигрени и головокружения установили двуна­правленный характер взаимоотношений между ними. Так, мигрень до 87% встречается среди пациентов с головокружением. Распространенность ми­грени, полностью соответствующей критериям Международной классифика­ции головной боли (2013 г.), среди пациентов, страдающих головокружением, составляет 38%, что в 1,6 раза выше, чем среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью с другими жалобами (24%) [1]. Отмечена коморбид- ность головокружения именно для мигрени: распространенность головокру­жения среди пациентов с головной болью напряжения составляет до 8%, а среди пациентов с мигренью - 27%. На головокружение жалуются 55% паци­ентов с мигренью и 30% пациентов с головной болью напряжения. При этом несистемное головокружение отмечали 28-30%, а системное - у 25-26% па­циентов с мигренью [2].

Предложены критерии мигрень-ассоциированного головокружения: па- роксизы умеренного или выраженного головокружения, неустойчивости, тошноты, иногда рвоты, которые сопровождаются мигренозной головной болью. Длительность пароксизмов может составлять от нескольких минут до нескольких часов, реже - более суток. Отличительным признаком заинтересо­ванности вестибулярного аппарата в период приступа возникновения спон­танного нистагма, фото- и фонофобии [3].

Этиология и патогенез вестибулярной дисфункции (ВД) при мигрени, не­смотря на достаточно длительный период интенсивного изучения, до конца не выяснены и остаются предметом современных исследований.

Между тем в настоящее время недостаточно разработаны методики и ал­горитмы применения вестибулометрии и нейроортопедического тестирова­ния в диагностике патофизиологических механизмов формирования вести­булярной дисфункции (ВД) при мигрени. Таким образом, высокий удельный вес ВД в структуре мигрени, недостаточная эффективность медикаментозного лечения, а также недостаточное внимание к биомеханическому аспекту голо­вокружения, ассоциированного с мигренью, обусловливают необходимость совершенствования методов диагностики.

**Цель исследования.** Оценить состояние вестибулярной функции и пери- краниальных мышц у пациентов с мигренью и рецидивирующим головокру­жением в межприступном периоде.

**Материалы и методы.** Обследовано 40 пациентов из них 34 женщины и 9 мужчин в возрасте от 21 до 52 лет, средний возраст составил 37,5±18,2 года, с мигренью (критерии Международной классификации головной боли, 2013 г.) и пароксизмами головокружения различных вариантов в анамнезе. Проведе­ны обследования: определение типа головокружения по данным анамнеза и дневника сопутствующих головной боли (ГБ) симптомов ([http://headache- society.ru](http://headache-society.ru)), вестибулярное и нейроортопедичекое тестирование.

Вестибулярное тестирование с использованием функциональных нагру­зочных тестов обеспечивает взаимодействие вестибулярной, зрительной и проприоцептивной систем и позволяет оценить состояние вестибулярной функции, отолитового аппарата и выявить латентные формы вестибулярных нарушений. Батарея тестов представлена: регистрация спонтанного и прово­кационного нистагма (проба де Клейна, проба Вальсальвы, проба гипервен­тиляции, синокаротидный тест, проба Дикса - Холлпайка, оптокинетическая стимуляция, оценка цервикоокулярного рефлекса проводилась методом электронистагмографии (АПК «Статокин», Москва).

Нейроортопедическое тестирование оценки состояния перикраниальных мышц включало внешний осмотр пациента и определение выраженности фи­зиологических изгибов позвоночниками [10, 11, 17].

Обследование пациентов проводили по следующему плану:

1. Внешний осмотр пациента.

При осмотре обращали внимание на осанку и положение пациента; нали­чие или отсутствие в отдельных частях тела (положение головы, таза, уровня стояния плеч, лопаток, ягодиц, анальных складок, подколенных ямок) асимме­трии ромба Михаелиса, треугольников, образованных руками и боковой по­верхностью туловища в области талии.

Определяли выраженность физиологических изгибов позвоночника. Для оценки функционального состояния биомеханической системы, выявления нарушений, которые привели к возникновению патобиомеханических на­рушений, исследовали состояние периферических и позвоночных суставов, мышц, кожи.

1. Исследование активных движений.

Исследовали активные движения шейного отдела позвоночника (наклоны головы вперед и разгибание шеи в саггитальной плоскости, боковые наклоны головы во фронтальной плоскости, повороты вокруг вертикальной оси). Оценивали активную подвижность поясничных, грудных и шейных отделов позвоночника в положении стоя. При этом оценивали амплитуду сгибания, разгибания, ротацию и наклоны в сторону, информацию о функции суставов позвоночного столба и мышечного аппарата, что в свою очередь позволило создать представление о нарушениях всего опорно-двигательного аппарата и проводить дальнейшее обследование более целенаправленно.

1. Исследование пассивных движений.

Оценивали функциональный резерв подвижности в суставе, который определяется анатомической формой сустава, так называемый феномен су­ставной игры, путем оценки пассивных движений в межпозвонковых суставах из крайних положений разгибания, сгибания, ротации, сдвига, растяжения суставов, когда полностью исчерпывается свободное движение. В норме в крайнем положении сустава посредством усиления движения можно достичь увеличения его подвижности, то есть сустав пружинит. При отсутствии пру- жинирования ощущение жесткости в начале исследования расценивали как наличие функциональной блокады.

Классификация функциональных блокад по Stoddard A.(1979) [18]:

* 0-я степень - нет движения, анкилоз сустава, для манипуляций показа­ний нет;
* 1-я степень - выраженная блокада, возможна лишь одна мобилизацион­ная техника;
* 2-я степень - негрубая блокада, возможна манипуляционная и мобилиза­ционная техника;
* 3-я степень - нормальная подвижность, в лечении не нуждается;
* 4-я степень - гипермобильность, в мобилизации не нуждается.

При исследовании мышц уделяли внимание оценке способности мышцы развивать силу, стремящуюся преодолеть создаваемое сопротивление. Если мышца не адаптировалась к нарастающему противодействию, она оценива­лась как ослабленная.

1. Пальпаторное исследование кожи, соединительной ткани, мышц и над­костницы.

Пальпаторное исследование нарушений состояния кожи, соединитель­ной ткани, мышцы и надкостницы, которые носят преимущественно рефлек­торный характер, имеет большое значение для правильного выбора тактики лечения. Эти изменения в большинстве случаев вертеброгенного происхож­дения и даже до восстановления нормальной функции позвоночного столба часто продолжают функционировать как самостоятельные источники болевой импульсации [11-13]. Интенсивность патологических реакций кожного кро­вообращения оценивали по состоянию кожного дермографизма. Известно, рефлекторные изменения в соединительной ткани локализуются, как прави­ло, между кожей и подкожным слоем, между подкожным слоем и фасцией [14]. Степень выраженности этих изменений определяли по сопротивлению кожи и характерному режущему ощущению у пациента, возникающему при раздраже­нии натяжением соединительной ткани концами III и IV пальцев.

Миофасциальный тонус оценивали следующим образом [18]:

* 1-я степень - мышца мягкая, при пальпации палец погружается в нее;
* 2-я степень - мышца умеренной плотности, при определенном усилии кончики пальцев погружаются в ее толщу;
* 3-я степень - мышца каменистой плотности, при пальпации ее невозмож­но или почти невозможно деформировать.

При глубокой пальпации уточняли контур мышц и величину миофасциаль­ной ТТ. При наличии миофасциальных ТТ-точек оценивали усиление толерант­ности при растяжении.

**Результаты и обсуждение.** При анализе дневника сопутствующих го­ловной боли симптомов были получены следующие данные. Пароксизму го­ловной боли предшествовали: системное головокружение у 10 (33,3%) паци­ентов, напряжение мышц шеи у 20 (66,7%) пациентов. Во время приступа ГБ системное головокружение отмечали 5 (16,7%) пациентов, напряжение мышц шеи отмечали 25 (83,3%) пациентов, после прекращения ГБ системное голово­кружение отмечали 4 (13,3%) пациента, напряжение мышц шеи отмечали 20 (66,7%) пациентов, нарушение равновесия - 15 (50%) пациентов.

На момент проведения вестибулярного тестирования пациенты жалоб на головокружение и приступ головной боли не предъявляли. Состояние вести­булярной функции в группе исследования представлены в таблице.

Состояние вестибулярной функции у пациентов с мигренью в межприступном периоде (n=40), абс.,%

|  |  |
| --- | --- |
| **Функциональный тест** | **Доля провокационного нистагма** |
| Спонтанный нистагм | 0 |
| Проба де Клейна | 27 (76,5)\* |
| Проба Вальсальвы | 7 (17,5) |
| Проба Дикса - Холлпайка | 35 (87,5)\* |
| Синокаротидный тест | 2 (5,0) |
| Гипервентиляция | 6 (15,0) |
| Асимметрия цервикоокулярного рефлекса | 0 (0) |
| Асимметрия оптокинетического нистагма | 0 (0) |

Примечание: \* p<0,05

При вестибулярном тестировании с функциональными тестами спон­танный нистагм не зарегистрирован ни в одном случае. Провокационный нистагм зарегистрирован в большом числе случаев при пробе де Клейна - в 27 (76,5%) и пробе Дикса - Холлпайка в 35 (87,5%), p<0,05. При этом асимме­трии цервикоокулярного и оптокинетического нистагма не установлено.

Нейроортопедичекое тестирование выполнено 13 пациентам исследуе­мой группы. Выявлялись следующие патобиомеханические нарушения:

1. Неоптимальная статика ШОП установлена в 12 (92,3%) случаях. Регионар­ный постуральный мышечный дисбаланс установлен в 9 (69,2%) случаях. Изменение объема активных движений в ШОП представлено следующим образом:

* уменьшение - в 7 (53,8%) случаях;
* увеличение - в 2 (15,4%) случаях;
* норма - в 4 (30,8%) случаях.

1. Изменение объема пассивных движений в ШОП представлено:

* уменьшение - в 6 (46,2%) случаях;
* увеличение - в 2 (15,4%) случаях;
* норма - в 5 (38,5%) случаях.

1. Функциональные блокады в ПДС ШОП установлены в 13 (100%) случаях.
2. Изменения тонуса скелетных мышц представлены:

* m. Trapezius - 1-я степень - 6 (46,2%) случаев, 2-я степень - 3 (23,0%) случая;
* m. Levator Scapulae - 1-я степень - 7 (53,8%) случаев, 2-я степень - 5 (38,5%) случаев.

Миофасциальные ТТ в мышцах шеи и плечевого пояса представлены ТТ в коротких мышцах затылка в 13 (100,0%) случаях.

При соотношении результатов вестибулярного тестирования и нейроор- топедического обследования установлено, что у 13 пациентов с различными патобиомеханическими нарушениями ШОП регистрировался провокацион­ный нистагм при проведении пробы де Клейна и пробы Дикса - Холлпайка.

**Выводы.** Одним из трех основных механизмов патогенеза мигрени рас­сматривается центральная сенситизация тригемино-васкулярной системы с распространяющейся волной корковой депрессии на фоне недостаточ­ности нисходящих модулирующих влияний антиноцицептивной системы. При этом происходит «растормаживание» гамма-мотонейронов на уровне передних рогов верхних шейных сегментов спинного мозга с развитием стойкого спазма цервикальной мускулатуры. Также аксоны этих нейронов заканчиваются в стенках артерий и выделяют вазоактивные нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитониноподобный пептид) [4]. Нейропеп­тиды стимулируют фоновую импульсную активность сенсорного эпителия внутреннего уха и вестибулярных ядер ствола мозга, вызывая при этом либо приступ головокружения, либо симптомы укачивания [5]. Некоторые авторы рассматривают в основе генерации феномена распространяющейся корко­вой депрессии функциональные нарушения между вестибулярными ядрами, тригеминальной системой и таламокортикальными связями, а мигренозное головокружение в этих случаях может быть эквивалентом аллодинии и цен­тральной сенситизации [6, 7].

В то же время вестибулярные нарушения могут быть вызваны нарушени­ями функций зубочелюстной системы и/или шейным/жевательным миофас­циальным синдромом [8]. Совокупность болевых и неболевых феноменов, связанных с функционированием триггерных точек шейно-воротниковой зоны (ТТ), может быть следствием нарушения цервикопроприоцептивных ме­ханизмов, изменения активности соседних мышц, что может лежать в основе так называемого шейного головокружения, которое, по мнению некоторых авторов, наблюдается у пациентов с мигренью [9]. Патологическая импуль- сация из дистрофически измененных позвоночных двигательных сегментов (ПДС) ШОП вызывает локальный и отраженный болевой синдром, реакции со стороны мышц, сосудов, висцеральных органов и других тканей, приводя к формированию мышечно-тонических, нейроваскулярных и нейродистрофи- ческих нарушений, и также может приводить к развитию шейной вестибуляр­ной дисфункции [10, 12].

Проведенное исследование установило высокую частоту жалоб на голо­вокружение и напряжение мышц шеи в различные периоды мигренозного пароксизма.

Данные, полученные при исследовании вестибулярной функции с исполь­зованием функциональных нагрузочных тестов под контролем электронистаг- мографии, свидетельствуют, что у всех пациентов с клиническими проявлени­ями мигрени выявляются вестибулярные нарушения в субкомпенсированной форме, обусловленные дисциркуляцией в вертебрально-базилярном бас­сейне артерий. Так, в межприступном периоде у пациентов с мигренью при пробе де Клейна зарегистрирован провокационный нистагм, доля которого составила до 76,5%, p<0,05, что позволило установить латентную ВД. Она в свою очередь может быть вызвана патологической афферентацией ТТ, обу­словленной дегенеративно-дистрофическими изменениями в ПДС шейного отдела позвоночника, в мышцах и фиброзных тканях шеи в форме функцио­нальных блокад в ПДС ШОП, которые выявлены в 13 (32,5%) случаях, повы­шения тонуса таких скелетных мышц, как m. Trapezius, m. Levator Scapulae, m. Sternoclaidomastoideus и наличии ТТ в мышцах, в коротких мышцах затылка, установленных при нейроортопедическом тестировании, а поворот или за­прокидывание головы являются триггерами развития декомпенсации ВД в виде приступов головокружения и могут сопутствовать мигрени.

С другой стороны, возможной причиной пароксизмов головокружения при мигрени может быть длительное напряжение скелетных мышц головы и шеи, которое проявляется болью в виде стягивания, сдавления, ощущения шлема и является проявлением хронической головной боли напряжения или вынужденного положения головы. Повышение напряжения мышц также при­водит к сужению артериальных сосудов и появлению хронической ишемии лабиринта [15, 16], которое проявляется приступами позиционного голово­кружения, что подтверждается большой долей (87,5%), p<0,05, выявления провокационного нистагма при пробе Дикса - Холлапайка.

Изучение состояния вестибулярной функции и использование «нейромы­шечных» техник диагностики в межприступном периоде у пациентов с мигре­нью показало, что включение данных методов в комплексное обследование мигрени увеличивает эффективность диагностики вестибулярной дисфунк­ции, что в свою очередь позволит повысить и эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Cha Y.H., Lee H., Santell L.S., Baloh R.W. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients // Cephalalgia. - 2009 - № 29. - Р. 550-55.
2. Furman J.M., Marcus D.A., Balaban C.D. Vestibular migraine: clinical aspects and Pathophysiology// Lancet Neurol. - 2013. - №12(7). - Р. 706-715.
3. Замерград М.В. Современные методы медикаментозного лечения вестибу­лярных нарушений// Фармакотерапия, 2013.
4. Espinosa-Sanchez J.M., Lopez-Escamez J.A. New insights into pathophysiology of vestibular migraine// Front Neurol. - 2015. - № 6:1.
5. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э., Замерград М.В.. Современная концепция вести­булярной мигрени // Неврологический журнал. - 2012. - №2. - С. 45-53.
6. Lempert T., Neuhauser H. Migrainous Vertigo. Neurol // Clin. - 2005. - №(23). - 715-745.
7. Furman J.M., Marcus D.A., Balaban C.D. Vestibular migraine: clinical aspects and 8. Pathophysiology// Lancet Neurol. - 2013. - №12(7). - 706-721.
8. Тардов М. В., Заоева З. О., Клясов А. В., Болдин А. В. Кохлеовестибулярный синдром: мышечно-суставные причины // Тезисы докладов XIV науч.-пр. конференции «Фармакологические и физические методы лечения в ото­риноларингологии». - 2016. - С. 69.
9. Brandt T., Bronstein A.M. Cervical vertigo. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2001;71:8-12
10. Иваничев, В.Г. О роли проприорецепции в миофасциальном болевом син­дроме шеи при дискоординации движений / В.Г. Иваничев // Казанский медицинский журнал. - 2008. - Т. 87, № 3. - С. 328-331.
11. Нефедов, А.Ю. Функциональные деформации позвоночных артерий и их роль в развитии вертебрально-базилярной недостаточности / А.Ю. Не­федов, Е.В. Асфандиярова // Мануальная терапия. - 2004. - Т. 14, № 2. - С. 84-85.
12. Ситель, А.Б. Неврологические расстройства при спондилогенных наруше­ниях кровообращения / А.Б. Ситель // Мануальная терапия. - 2009. - Т. 33, № 1. - С. 64-75.
13. Компрессия позвоночной артерии: достаточное условие для развития клинических симптомов вертебрально-базилярной недостаточности или заднего шейного симпатического синдрома / М.А. Бахтадзе [и др.] // Ману­альная терапия. - 2006. - Т. 23, № 3. - С. 32-38.
14. Кандыба, Д.В. Мануальная терапия в комплексном лечении синдрома по­звоночной артерии / Д.В. Кандыба, Н.М. Жулев, Ю.Д. Бадзгарадзе // Ману­альная терапия. - 2003. - Т. 9, № 1. - С. 19-23.
15. Колосов, А.В. Мануальная терапия у больных с клиническими проявлени­ями шейного остеохондроза и венозной дисциркуляцией в вертеброба­зилярном бассейне / А.В. Колосов // Мануальная терапия. - 2004. - Т. 14, № 2. - С. 31.
16. Скоромец, А.А. Осложнения мануальной терапии больных со спондило- генными неврологическими синдромами / А.А. Скоромец, Е.Р. Баранцевич, Т.А. Скоромец // Мануальная терапия. - 2003. - Т. 11, № 3. - С. 76-79.
17. Литвинов, И.А. Алгоритм использования различных методик мануальной терапии при лечении цервикокраниалгий / И.А. Литвинов, А.Ф. Галлямова, Ю.О. Новиков // Мануальная терапия. - 2004. - Т. 14, № 2. - С. 36-38.
18. Епифанов, В.А. Лечебная физкультура в неврологии и нейрохирургии: Учебное пособие / В.А. Епифанов, Н.Я. Прокопьев. - М.: ММСИ, 1992.

УДК 616.714.1- 018.7- 006

Ашуров Р.Г., Антоненко А.И., Науменко Д.В., Забродец Г.В., Змачинская О.Л., Копать А.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Диффузионно-тензорная трактография и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг в хирургии глиом головного мозга

**Резюме.** Среди 414 оперированных пациентов с глиальными опухоля­ми головного мозга (ОГМ) у 118 имело место поражение новообразования­ми функционально значимых зон центральной нервной системы (ЦНС), что клинически проявлялось двигательными и речевыми расстройствами. В ос­новной группе наблюдений выполнялась периоперационная магнитно-резо­нансная диффузионно-тензорная трактография (ДТТГ) для верификации про­водящих путей ЦНС (53 пациента), а также интраоперационный нейрофизио­логический мониторинг (ИОНМ) мозговых структур (39 пациентов). Контроль­ную группу составили 65 пациентов, оперированных без применения ДТТГ и ИОНМ. В основной группе пациентов после резекции ОГМ двигательные и речевые расстройства наблюдались значительно реже (р=0,046). Применение ДТТГ и ИОНМ, наряду с традиционным использованием нейронавигации и микрохирургической техники, способствовало уменьшению послеопераци­онного неврологического дефицита.

**Введение.** За последние годы достигнуты успехи, связанные с внедрени­ем современных методов диагностики и нейрохирургии глиальных новообра­зований ЦНС [1-5]. Хирургическая резекция ОГМ устраняет внутричерепную гипертензию, уменьшает неврологический дефицит, позволяет достигнуть контроля над судорожным синдромом, а также снижает риск перерождения низкозлокачественных новообразований в высокозлокачественные глиомы. При этом важно не только удалить ОГМ, но и обеспечить удовлетворительное качество жизни пациентов [6-8]. Современные хирургические технологии развиваются по пути использования в процессе оперативного вмешательства методов нейровизуализации высокого разрешения, навигации, микрохи­рургии и ультразвуковой аспирации-диссекции опухолей с целью их макси­мальной резекции при соблюдении принципа анатомической доступности к ОГМ и функциональной дозволенности операций. Внедрение ДТТГ позволяет идентифицировать функционально значимые проводящие пути белого веще­ства мозга, их топографо-анатомические соотношения в норме и патологии [9-11]. Использование ИОНМ в процессе нейрохирургического вмешатель­ства способствует определению двигательных и чувствительных зон мозга, что значительно уменьшает вероятность возникновения послеоперационно­го неврологического дефицита [12-16].

**Цель работы.** Провести сравнительную оценку очаговых неврологиче­ских (двигательных и речевых) нарушений после хирургической резекции глиальных опухолей головного мозга при использовании современных пери­операционных методов нейровизуализации и электрофизиологического ис­следования функционально значимых структур ЦНС.

**Материалы и методы.** Пациентам с глиальными ОГМ производились нейровизуализационные обследования на магнитно-резонансном томографе Discovery MR750, работающем на основе использования сверхпроводящего магнита с напряженностью поля 3.0 Тесла. Метод ДТТГ позволил идентифи­цировать проводящие пути (тракты) белого вещества головного мозга. По­сле реконструкции цветовых карт и «построения» проводящих путей в акси­альной, фронтальной и сагиттальной проекциях выстраивалось трехмерное изображение комиссуральных трактов (соединяющих большие полушария), ассоциативных путей (между корковыми структурами в полушарии) и про­екционных трактов (соединяющих корковые и стволовые структуры). Для выполнения операций по поводу ОГМ применялись навигационные системы. Они позволяли тщательно планировать вмешательства, контролировать его ход, снижать хирургическую травму путем определения наиболее безопас­ной траектории доступа к глиоме. При вмешательствах в двигательных зонах мозговой коры, в области моторных ядер ствола головного мозга или вблизи проводящих пирамидных трактов, использовался аппаратный нейрофизио­логический комплекс ISIS IOM. ИОНМ речевых и двигательных зон головного мозга выполнялся для уменьшения риска послеоперационного неврологиче­ского дефицита. ИОНМ позволял дифференцировать участки моторной коры, «представляющие» в головном мозгу мышцы верхних и нижних конечностей, лица, языка, области шеи. Исследовались также двигательные ядра ствола го­ловного мозга и исходящие из них черепно-мозговые нервы.

**Результаты и обсуждение.** В формировании мнения хирурга о деталях предстоящего нейрохирургического вмешательства (подходе к новообразо­ванию, объему резекции опухоли и т.д.) имели большое значение анатомо­функциональные взаимоотношения между ОГМ и различными структурами ЦНС. Учитывался и тот факт, что в условиях роста ОГМ привычные анатомиче­ские ориентиры обычно смещались и даже исчезали, а стандартные методы нейровизуализации не давали достоверной информации о таких процессах.

При распространении ОГМ на функционально значимые зоны с вовлечением в процесс основных проводящих путей ограничивалась возможность удале­ния глиом в максимальном объеме, а после операции была высока вероят­ность возникновения или усугубления неврологических нарушений. Нейро­навигация позволяла спланировать хирургический доступ к глиальной опу­холи. Однако она не могла в достаточной мере учесть изменения анатомии головного мозга в ходе оперативного вмешательства (из-за смещения его структур, отека и потери спинномозговой жидкости).

Метод ДТТГ создавал возможность визуализировать проводящие пути бе­лого вещества и оценить степень их поражения при ОГМ, выбрать оптималь­ный хирургический подход к новообразованию и выполнить его резекцию в адекватном объеме с сохранением двигательных трактов. По данным ДТТГ при небольших по размерам глиомах обычно имело место смещение волокон проводящих путей вследствие воздействия опухоли, в том числе с разрушени­ем части нервных волокон в зоне локализации новообразования, а также из­менение их хода по периферии ОГМ. При больших размерах глиом, наряду со значительным смещением проводящих путей по периферии новообразова­ний, отмечалась инфильтрация и деструкция волокон в зоне опухолевого ро­ста при выраженном истончении и значительном уменьшении их количества. Вовлечение нервных волокон в патологический процесс проявлялось их оте­ком, деформацией, инвазией, инфильтрацией опухолью и даже их разрывом. С помощью ДТТГ стало возможным планировать операционный доступ и объ­ем удаления глиом с минимальными послеоперационными последствиями.

Во время роста ОГМ в парацентральной зоне головного мозга (пре- и постцентральной извилинах) клиническая картина заболевания (в виде ге­мипареза) обусловливалась, с одной стороны, поражением корковой зоны двигательного центра, с другой, вовлечением в патологический процесс кор­тикоспинального тракта. В последнем случае данные ДТТГ имели решающее значение для установления объема резекции новообразования. Высокую ин­формативность показала ДТТГ в определении хирургических доступов и объ­емов резекции ОГМ в височной доле мозга - в области пересечения проводя­щих путей, идущих от зоны Брока к зоне Вернике, а также в височно-теменно­затылочной области с расположенными там пучками зрительной радиации. Предоперационному планированию при удалении новообразований вблизи двигательных речевых зон способствовала функциональная магнитно-резо­нансная томография, которая, однако, могла успешно выполняться только при адекватном поведении пациента в процессе исследования.

Поражение ОГМ функционально значимых двигательных центров (в за­дне-лобно-теменной области коры головного мозга) и речевых зон (в темен­но-височной области, преимущественно доминантного полушария) вызывало появление или усиление неврологического дефицита после удаления ново­образования. Поскольку сосредоточение указанных центров достаточно вариабельно у разных пациентов и нередко выходит за рамки классических анатомических данных об их анатомическом представительстве в ЦНС, су­ществовал высокий риск возникновения соответствующих им неврологиче­ских нарушений, особенно при нечетких визуально определяемых границах между здоровой тканью и глиальной опухолью мозга. Эти проблемы помога­ло решить ИОНМ. Использование электрической стимуляции структур ЦНС в процессе нейрохирургического вмешательства способствовало определе­нию двигательных и речевых зон. За их пределами осуществлялось удаление опухоли с помощью ультразвукового аспиратора-диссектора с последующим электрофизиологическим нейромониторингом травмированных и интактных участков мозговой коры.

В 2014-2016 гг. в РНПЦ неврологии и нейрохирургии оперировано 414 па­циентов с глиальными ОГМ. Из них у 118 пациентов (28,6%) наблюдались не­врологические очаговые нарушения в виде парезов конечностей, афазии, симптомов поражения ствола головного мозга. Основную группу наблюдений составили 53 пациента: всем им была проведена (до и после оперативного вмешательства) ДТТГ (44 взрослых и 9 детей). ИОНМ был выполнен 39 пациен­там (15 взрослым и 24 детям). Контрольную группу составили 65 человек. Они были сопоставимы как по локализации глиом, так и по частоте неврологиче­ских нарушений, имевших место до хирургического вмешательства. Для оцен­ки пред- и послеоперационного клинического статуса пациентов изучались очаговые неврологические симптомы: глубина пареза конечностей и речевые нарушения (моторная и сенсорно-мнестическая афазия) - при супратентори­альных новообразованиях, функция каудальной группы нервов и мозжечка - при субтенториальных опухолях.

У 17 (32,1%) пациентов основной группы до операции выявлен неврологи­ческий дефицит, в раннем послеоперационном периоде нарушения сохраня­лись лишь в 5 (9,4%) случаях. В контрольной группе до операции неврологиче­ские изменения были отмечены у 21 (32,3%) пациента, после хирургического вмешательства они сохранялись в 15 (23,1%) случаях. В основной и контроль­ной группах установлены достоверные различия представленных данных (р=0,0002 и р=0,0009 соответственно). При сравнении количества пациентов в основной и контрольной группах, у которых после операции сохранялся неврологический дефицит, между ними выявлено статистически значимое отличие (р1=0,049). Таким образом, применение ДТТГ в раннем послеопераци­онном периоде способствовало лучшим результатам хирургического лечения ОГМ: у пациентов основной группы неврологические нарушения были значи­тельно реже.

У 12 (30,8%) пациентов основной группы, которым наряду с ДТТГ исполь­зовался ИОНМ, до операции выявлен неврологический дефицит, в раннем послеоперационном периоде он сохранялся в 2 (5,1%) случаях (р=0,0006). В контрольной группе до операции неврологические изменения были отме­чены у 19 (29,2%) пациентов, после хирургического вмешательства они со­хранялись в 12 (18,4%) случаях (р=0,0001). При сравнении частоты очаговых неврологических нарушений после выполненной операции между основ­ной и контрольной группами выявлены статистически значимые отличия (р1=0,046); двигательные и речевые нарушения имели место в 5,1% и 18,4% наблюдений соответственно. Таким образом, сочетанное применение мето­дов ДТТГ и ИОНМ значительно улучшало результаты оперативных вмеша­тельств при ОГМ.

**Заключение.** Применение магнитно-резонансной диффузионно-тензор­ной трактографии и интраоперационного нейрофизиологического мони­торинга, наряду с использованием нейронавигации и микрохирургической техники, способствует уменьшению количества и выраженности послеопера­ционных двигательных и речевых нарушений.

Литература

1. Зозуля, Ю.А. Глиомы головного мозга. Современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков / Ю.А. Зозуля. - Киев, 2007. - ООО «Экспресс- Полиграф». - 632 с.
2. Внутричерепные опухоли (эпидемиология, диагностика, лечение) / Е.А. Ко- роткевич [и др.] // Минск. 2013. - ООО «Бизнесофсет». - 160 с.
3. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: совре­менный взгляд с позиции нейронаук / А.А. Потапов [и др.] // Вопросы ней­рохирургии. - 2014. - № 5. - С. 66 - 67.
4. Анализ результатов комбинированного комплексного лечения супратен­ториальных глиом в Республике Беларусь / А.Ф. Смеянович [и др.] // По- леновские чтения : тез. докл. всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 22-24 апр. 2009 г. / Ассоц. нейрохирургов России, Рос. науч.-исслед. нейро­хирург. ин-т. - СПб., 2009. - С. 295.
5. Шанько, Ю. Г. Общие вопросы диагностики и лечения опухолей головного мозга / Ю. Г. Шанько, Ю. Б. Алешкевич, Г. В. Тельцов // Военная медицина. - 2010. - №: 3. - С. 28-32.
6. Utility of diffusion tensor-imaging (DTI) motor fiber tracking for the resection of intracranial tumors near the corticospinal tract / N. Buchmann [et al.] // Acta Neurochir (Wien). - 2011. - Vol. 153, N. 1. - P. 68 - 74.
7. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging of glial brain tuimors / J. Ferda [et al.] // Eur. J. Radiol. - 2010. - Vol. 74, N. 3. - P. 428 - 436.
8. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas / N. Sanai [et al.] // J. Neurosurg. - 2011. - Vol. 115, N. 1. - P. 3 - 8.
9. Планирование хирургического доступа при удалении внутримозговых опухолей больших полушарий с использованием фМРТ, навигационных систем и электрофизиологического мониторинга / В.А. Лошаков [и др.] // Вопросы нейрохирургии. - 2010. - № 2. - С. 9 - 13.
10. Motor and language DTI Fiber Tracting combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas / L. Bello [et al.] // Neuroimage. - 2008. - Vol. 39, N. 1. - P. 369 - 382.
11. Gonzales-Darder, J.M. Multimodal navigation in the fuctional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor area: role of tractography /J.M. Gonzales-Darder**,** P. Gonzales-Lopes, F. Talamantes // Neurosurg. Focus - 2010. - Vol. 28, N. 2. - E. 5.
12. Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при нейрохирургических вмешательствах / Г.В. Забродец [и др.] // Актуаль­ные проблемы неврологии и нейрохирургии (Сб. научных работ под ред. проф. С.А. Лихачева). - 2016, вып. 19. - С. 45 - 51.
13. Impact of intraoperative stimulation brain mapping of glioma surgery outcome / P.C. De Witt Hamer [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2012. - Vol. 30, N. 2. - P. 2259 - 2265.
14. Duffau, H. A new concept of diffuse low-graide glioma surgery / H. Duffau // Neurosurg. Focus. - 2012. - Vol. 38. - P. 3 - 27.
15. Maximizing the extend of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery **/** C. Roder [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. - 2014. - Vol. 40, N. 3. - P. 297 - 304.
16. The impact of extend of resection on malignant transformation of pure oligodendrogliomas /L.A. Snyder [et al] // J. Neurosurgery. - 2014. - Vol. 120, N. 2. - P. 309 - 314.

УДК [616.711:615.827]: 616.831-073.97.008.4

Анацкая Л.Н., Свинковская Т.В., Забаровский В.К.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Изменения вызванной биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с рецидивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями и их коррекция нейромодуляторными техниками мануальной терапии

**Резюме.** Представлены результаты изучения вызванной биоэлектриче­ской активности головного мозга у 30 пациентов с рецидивирующими верте- брогенными поясничными дорсалгиями в возрасте 40±12 лет до и после кур­са мануальной терапии на основании анализа показателей соматосенсорных и слуховых когнитивных вызванных потенциалов Р300. Установлено, что реци­дивирующие поясничные дорсалгии приводят к уменьшению вызванной био­электрической активности головного мозга в виде замедления проведения сенсорных импульсов на сегментарном и центральном уровнях, нарушению процессов распознавания и дифференцировки слуховых когнитивных стиму­лов, снижению уровня целенаправленного внимания и объема оперативной памяти. Курс мануальной терапии с использованием нейромодуляторных техник приводит не только к значительному уменьшению интенсивности бо­левого синдрома, но также способствует нормализации вызванной биоэлек­трической активности сенсорной и префронтальной коры головного мозга, ускоряя восприятие, сенсорную и когнитивную обработку слуховых стимулов, увеличивая объем оперативной памяти, предотвращая рецидивирование и хронизацию болевого синдрома.

**Введение.** Согласно современным нейрофизиологическим представ­лениям боль представляет собой неприятный сенсорный и эмоциональный опыт с когнитивной и социальной составляющими, связанный с реальным или потенциальным повреждением ткани или описанный в терминах такого по­вреждения [1]. Это определение основано на концепции боли как восприятия, а не как чисто сенсорной модальности, и принимает во внимание тот факт, что для оценки сознательно испытываемой боли, необходима ее эмоциональная, когнитивная обработка и социальный опыт.

Переход острой вертеброгенной поясничной боли в подострую, рециди­вирующую и хроническую индуцируется дезадаптивным состоянием нейро­пластичности ЦНС в связи с аномальной функциональной, нейрохимической и анатомической модификацией нейронных сетей головного мозга (ГМ), в том числе опосредующих аффективно-мотивационные и когнитивные аспекты болевого синдрома [2]. Высказывается гипотеза о том, что ввиду тесной свя­зи моторных, сенсорных, эмоциональных и когнитивных нейронных систем, участвующих в процессе восприятия и обработки боли, может происходить их взаимная модуляция, оказывающая влияние на формирование и поддержа­ние болевого синдрома в различных областях нейроматрицы боли [3].

У пациентов, склонных к хронизации болевого синдрома, имеется сдвиг вос­приятия боли от сенсорной к эмоциональной области ГМ [4]. Морфологические и функциональные изменения в области нейронных схем поощрения/мотива- ции при хронической боли могут приводить к возникновению когнитивных и аффективных расстройств [5]. С помощью функциональной МРТ ГМ было уста­новлено, что при сосредоточении внимания на боли, увеличивалась актив­ность первичной сенсорной коры (S1), островка и передней поясной извилины (ППИ) [6]. Нейрофизиологические изменения картирования соматосенсорной коры (расширение, уменьшение или смещение ее представительства) приво­дит к замедлению двумерно-дискриминационно-пространственного воспри­ятия и изменению схемы тела [7]. При увеличении возбудимости первичной моторной коры нарушается способность избирательного вовлечения в двига­тельный акт определенных скелетных мышц пояснично-тазовой области и ног, содружественного сокращения мышц [8]. С помощью функциональной МРТ ГМ при вертеброгенных поясничных болевых синдромах также было установлено значительное уменьшение площади дополнительной моторной области слева, левой предцентральной извилины, IV и V долек мозжечка [8]. В противополож­ность этому правая средняя и передняя лобная извилины были увеличены в размерах. В связи с этим был сделан вывод, что обе нейронные системы - пе­риферическая и центральная - играют важную роль в формировании и под­держании вертеброгенной поясничной боли.

Долгое время в диагностике и лечении рецидивирующих вертеброгенных поясничных дорсалгий (РВПД) учитывались преимущественно локальные и регионарные функциональные и дегенеративные изменения пояснично-тазо­вой области. Однако данный подход позволяет добиться успеха, как правило, только в лечении острой поясничной боли. Эмоциональные и когнитивные факторы могут также изменять восприятие боли, чаще всего путем ослабления афферентной ноцицептивной сигнализации и частично за счет переоценки негативных ощущений, доставляемых болью в пределах когнитивных и аф­фективных нейронных схем [9].

Улучшение нейропластичности ГМ является существенным потенциалом в повышении эффективности лечения пациентов с рецидивирующими вер- теброгенными поясничными дорсалгиями [10]. Недавние исследования про­демонстрировали, что манипуляционная техника мануальной терапии (МТ) с двигательным переобучением пациентов и закреплением адекватных мотор­ных паттернов позволяет не только уменьшить боль и улучшить двигательную функцию, но и способствует нормализации корковой нейропластичности [11]. Это обусловлено тем, что МТ, с одной стороны, является важным сенсорным событием для пациента за счет стимуляции рецепторов кожи и различных ти­пов проприорецепторов мышечно-скелетной системы, а с другой - важным психодинамическим опытом, позволяющим изменить когнитивную и эмоцио­нальную оценку боли и восстановить правильное восприятие схемы тела [12].

Функциональные изменения в передаче ноцицептивной информации и системе обработки болевых стимулов могут быть объективизированы с по­мощью соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), которые позволя­ют оценить возбудимость первичной сенсорной коры [9] и слуховых когни­тивных вызванных потенциалов (КВП) Р300, позволяющих оценить уровень сенсорного внимания, скорость когнитивных процессов и возбудимость пре­фронтальной коры ГМ [13-15].

**Цель исследования.** Изучить состояние вызванной биоэлектрической ак­тивности ГМ с помощью нейрофизиологической оценки ССВП и слуховых КВП Р300 у пациентов с РВПД, пролеченных МТ.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин) с РВПД, средний возраст - 40±12 лет, давность по­следнего обострения до 10 недель до и после курса МТ. В группу контроля вошел 21 здоровый доброволец. Всем пациентам была выполнена обзорная и функциональная спондилография, магнитно-резонансная томография пояс­ничного отдела позвоночника, проведено нейроортопедическое и мануаль­ное тестирование, регистрация слуховых КВП Р300 и ССВП при стимуляции большеберцовых нервов. Выраженность болевого синдрома оценивалась с помощью 100 мм визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). В качестве лече­ния пациентам проведен курс МТ с включением нейромодуляторных техник.

Клинически у 20 (66,7%) пациентов диагностирована люмбоишиалгия, у 6 (20%) - люмбалгия, у 3 (10%) - радикулопатия S1 корешка и у 1 (3,3%) - ради­кулопатия L5 корешка в сочетании с люмбоишиалгией. У 27 (90%) пациентов на­блюдался умеренный болевой синдром, у 2 (6,7%) - выраженный и у 1 (3,3%) - слабовыраженный.

С целью уменьшения болевого синдрома и нейромодуляции у пациентов с РВПД были использованы мануальная и целевая тренирующая терапии, вклю­чающие экспрессивные мягкотканные и нейромышечные техники в ритми­ческом режиме, динамические мобилизационные техники с осцилляторным компонентом, манипуляционные техники на шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника; упражнения, направленные на реципрокную трени­ровку мышц, составляющих мышечно-сухожильно-фасциальные ремни туло­вища, динамическое пространственное растяжение антагонистов, координа- торную тренировку.

Исследование ССВП в динамике до и после курса лечения МТ проводилось на нейромиографе «Нейрософт-МВП». Использовалась биполярная стимуля­ция большеберцовых нервов монофазным прямоугольным импульсом тока длительностью 200 мкс, частотой 4 Гц. Интенсивность стимуляции подбира­ли вручную, чтобы было видно небольшое рефлекторное движение первого пальца стопы. Регистрировались амплитуда, латентные периоды ССВП и дли­тельность интервалов между пиками.

Исследование слуховых КВП Р300 в динамике до и после курса МТ прово­дили на компьютерном многофункциональном комплексе «Нейрон-Спектр-4/ ВПМ» компании «Нейрософт». Серии стимулов подавались бинаурально в виде случайного события, используя слуховой стимул в виде щелчка с отлича­ющимся тоном на значимый стимул с частотой тона для значимого 2000 Гц, для незначимого - 1000 Гц. Соотношение количества незначимых стимулов к зна­чимым 70/30. Длительность стимула составляла 50 мс, интенсивность значи­мого и незначимого стимула - 80 дБ, период между стимулами 1 с. Активный электрод располагался в точке Cz, по международной системе «10-20», рефе­рентные электроды - на сосцевидных отростках, заземляющий - в точке Fpz. Эпоха анализа - 700 мс, число усреднений - 30 для значимых стимулов, частот­ная полоса - 0,1-30 Гц. Переходное сопротивление электродов составляло не больше 5 кОм.

При оценке слуховых КВП Р300 все пациенты с РВПД, согласно классифи­кации ВОЗ, были разделены на две подгруппы по возрасту: в первую вошли 15 пациентов молодого возраста (от 18 до 44 лет), во вторую группу - 15 паци­ентов среднего возраста (от 45 до 59 лет). Две контрольные подгруппы здоро­вых добровольцев в зависимости от возраста составили 10 человек молодого возраста (средний возраст - 29,76±2,6 лет) и 11 человек среднего возраста (средний возраст - 53±4 года).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Статистический анализ получен­ных результатов проводили с применением параметрических и непара­метрических методов в зависимости от характера распределения данных.

Для характеристики групп с нормальным распределением данных вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD), при непараме­трическом характере распределения - медиану (Ме) и интервал между 25-м и 75-м процентилями. При сравнении двух независимых групп по одному при­знаку для параметрических данных использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, для непараметрических данных - критерий Манна - Уитни. При сравнении двух зависимых групп по одному признаку для параме­трических данных применялся t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, для непараметрических данных - критерий Вилкоксона. Различия считали ста­тистически значимыми при р<0,05.

**Результаты и обсуждение.** Анализ регресса болевого синдрома по ВАШ у пациентов с РВПД до и после курса МТ позволил установить достоверное уменьшение болевого синдрома после лечения как в области поясницы (p<0,05), так и нижней конечности (p<0,05) (табл. 1). Среднее количество про­цедур МТ на курс лечения пациентов с РВПД составило 3,5±0,7.

У пациентов с РВПД до лечения отмечалось значимое увеличение латент­ности пиков N30, N38 и межпиковых интервалов N22-N30, N30-P38 и N22-N38 (р<0,05) и снижение амплитуды корковых ответов ССВП при стимуляции боль­шеберцовых нервов (р<0,05) по сравнению с данными в контрольной группе, что свидетельствовало о замедлении проведения сенсорных импульсов как на сегментарном, так и центральном уровнях, ингибировании активности сен­сорной коры, обусловленном наличием болевого синдрома (табл. 2, рис. 1).

При динамической оценке параметров ССВП при стимуляции большебер­цовых нервов у пациентов с РВПД до и после курса МТ отмечается значимое уменьшение абсолютных латентностей пиков N30 и Р38 и межпиковых ин­тервалов N22-N30, N30-P38, N22-P38 (p<0,05). У пациентов после лечения по сравнению со здоровыми добровольцами достоверных различий временных параметров сенсорного ответа по ходу задних столбов от поясничного до

Таблица 1

Динамика выраженности болевого синдрома у пациентов с РВДП до и после курса МТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Выраженность болевого синдрома по ВАШ в мм** | **Пациенты до курса МТ** | **Пациенты после курса МТ** |
| В области поясницы, n=30 | 63±4 | 10±2\* |
| В области нижней конечности, n=24 | 56±6 | 14±7\* |

Примечание: \* статистически значимые различия между данными пациентов с РВПД до и после кур­са МТ, p<0,05.

Таблица 2

Временные параметры латентных периодов и межпиковых интервалов ССВП при стимуляции большеберцовых нервов у пациентов с РВПД до и после курса МТ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **Абсолютные латентности пиков (мс)** | | | **Межпиковые интервалы (мс)** | | |
| **N22** | **N30** | **P38** | **N22-N30** | **N30-P38** | **N22- P38** |
| Пациенты с РВПД до курса МТ, n=30 | 22,48±1,34 | 31,33±1,51 | 41,45±2,54 | 8,84±1,12^ | 10,06±1,57" | 18,93±2,03^ |
| Пациенты с РВПД после курса МТ, n=30 | 22,27±1,43 | 30,30±1,45\* | 39,7±2,21\* | 8,02±1,1\* | 9,38±1,42\*" | 17,44±1,89\* |
| Контрольная группа, n=21 | 22,67±1,34 | 30,19±1,42 | 38,0±2,24 | 7,51±1,06 | 7,82±0,94 | 15,33±1,5 |

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в группе пациентов до лечения; • р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе.

шейно-стволового уровня спинного мозга не выявлено. На фоне значимого уменьшения болевого синдрома наблюдалось повышение функциональной активности проводящих структур нервной системы. После проведенного кур­са МТ также отмечалось достоверное увеличение амплитуды корковых отве­тов P38-N46 (р<0,05) (рис. 1).

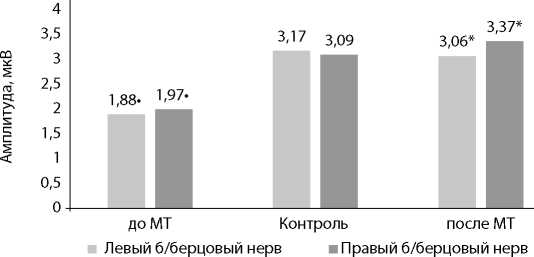


Рис. 1. Амплитуда корковых ответов ССВП при стимуляции большеберцовых нервов у пациентов с РВПД до и после курса МТ (• статистически значимые различия между группой пациентов до курса МТ и здоровыми добровольцами, р<0,05; \* статистически значимые различия между группами пациентов до и после курса МТ, р<0,05)

По данным когнитивных СВП Р300 у пациентов с РВПД до лечения в обе­их возрастных группах (молодого и среднего возраста) отмечено значимое увеличение латентностей N1, P2 и межпиковой амплитуды N1-P2 сенсорной составляющей когнитивного ответа по сравнению с данными группы контро­ля (p<0,05 и p<0,05 соответственно), что отражает снижение уровня внимания (табл. 3, 4).

Таблица 3

Амплитудно-временные характеристики ранних компонент слуховых КВП Р300 у

пациентов молодого возраста с РВПД до и после курса МТ, Ме (25-75 процентили)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **Латентность пика Ш(мс)** | **Латентность пика Р2 (мс)** | **Амплитуда N1-P2 (pV)** |
| Пациенты с РВПД до курса МТ, n=15 | 96,0 (92,75; 98,5) • | 154,0 (147,0; 170,0) | 5,43 (3,9; 6,71) • |
| Пациенты с РВПД после курса МТ, n=15 | 84,8 (81,15; 93,2)\* | 143,0 (141,5; 153,0)\* | 6,52 (5,02; 7,95)\* • |
| Здоровые добровольцы, n=10 | 84,6 (82,8; 93,2) | 145,95 (142,0; 153,1) | 9,2 7,9; 10,69) |

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к группе пациентов до лечения;

• статистически значимые различия между группами пациентов и здоровыми добровольцами, р<0,05.

Таблица 4

Амплитудно-временные характеристики ранних компонент слуховых КВП Р300 у пациентов среднего возраста с РВПД до и после курса МТ, Ме (25-75 процентили)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **Латентность пика Ш(мс)** | **Латентность пика**  **Р2 (мс)** | **Амплитуда N1-P2 (pV)** |
| Пациенты с РВПД до курса МТ, n=15 | 97,7 (95,3; 99,65) • | 162,2 (150,0; 169,5) • | 7,67 (5,27; 8,0) • |
| Пациенты с РВПД после курса МТ, n=15 | 89,17 (85,4; 92,8)\* | 147,5 (137,5; 151,0)\* | 9,69 (8,19; 11,4)\* |
| Здоровые добровольцы, n=11 | 86,5 (83,6; 91,4) | 144,9 (135,4; 149,5) | 10,78 (8,25; 11,1) |

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к группе пациентов до лечения;

• статистически значимые различия между группами пациентов и здоровыми добровольцами, р<0,05.

Таблица 5

Амплитудно-временные характеристики слуховых КВП Р300 на значимые стимулы у пациентов молодого возраста с РВПД до и после курса МТ,

Ме (25-75 процентилей)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **Латентность пика N2 (мс)** | **Латентность пика Р3 (мс)** | **Латентность пика N3 (мс)** | **Амплитуда N2-P3 (pV)** | **Амплитуда P3-N3 (pV)** |
| Пациенты с РВПД до курса МТ, n=15 | 269,77  (255,5; 281,0)" | 336,88  (318,5; 357,5)" | 403,46 (385,0; 416,0)" | 5,12  (2,9; 6,67)" | 6,77 (4,88; 7,62)" |
| Пациенты с РВПД после курса МТ, n=15 | 237,9  (210,0; 258,0)\* | 316,88  (300,0; 330,0)\* | 387,07  (365,0; 398,0) \* | 8,26  (6,69; 10,14)\* | 6,74 (5,15; 7,6)" |
| Здоровые добровольцы, n=11 | 246,5  (214,0; 263,25) | 316,5 (305,0; 323,75) | 384,0 (374,25; 399,5) | 9,785 (5,99; 13,8) | 11,7  (7,22; 13,15) |

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к группе пациентов до лечения; • р<0,05 - достоверность различий по отношению к контрольной группе.

После проведенного курса МТ в обеих возрастных группах пациентов с РВПД выявлено значимое увеличение амплитуды ранних компонент когни­тивного ответа N1-P2 (р<0,05, р<0,05 соответственно) и достоверное уменьше­ние латентности пиков N1 и P2 (р<0,05, р<0,05 соответственно) по сравнению с данными до лечения. В результате снижения болевого синдрома отмечено повышение функциональной активности ГМ, ускорение процессов восприя­тия звуковых стимулов.

Таблица 6

Амплитудно-временные характеристики слуховых КВП Р300 на значимые стимулы у пациентов среднего возраста с РВПД до и после курса МТ, Ме (25-75 процентилей)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **Латентность пика N2 (мс)** | **Латентность пика Р3 (мс)** | **Латентность пика №(мс)** | **Амплитуда N2-P3 (pV)** | **Амплитуда P3-N3 (pV)** |
| Пациенты с РВПД до курса МТ, n=15 | 286,0  (273,5; 304,5)" | 356,4 (343,5; 376,5)" | 421,6 (409,5; 442,5) | 2,9 (0,98; 4,24)" | 4,92 (3,18; 6,07) |
| Пациенты с РВПД после курса МТ, n=15 | 263,1  (255,0; 278,5) | 329,0  (320,5; 340,5)\* | 406,25 (382,5; 433,5) | 6,0 (4,24; 7,73)\* | 6,35 (5,05; 7,46) |
| Здоровые добровольцы, n=10 | 255,5  (242,25; 272,0) | 339 (325,25; 349,0) | 401,5 (377,0; 423,5) | 6,92 (3,11; 10,99) | 7,29 (2,94; 9,35) |

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к группе пациентов до лечения; • р<0,05 - достоверность различий по отношению к контрольной группе.

Сравнительный анализ амплитудно-временных характеристик слуховых КВП РЗ00 на значимые стимулы у пациентов с РВПД молодого и среднего воз­раста до лечения и у здоровых добровольцев показал, что в группах пациентов молодого и среднего возраста имело место значимое снижение амплитуды P3- N3 (р<0,05 и р<0,05 соответственно); уменьшение латентностей пиков N2, Р3, (р<0,05и р<0,05 соответственно) (табл. 5, 6). У пациентов молодого возраста на­блюдалось значимое уменьшение латентности пика N3 (р<0,05) (табл. 5).

После проведенного курса МТ в обеих возрастных группах пациентов вы­явлено значимое увеличение амплитуды когнитивного ответа на вербальные стимулы N2-P3 (р<0,05) и уменьшение латентности пиков N2 и P3 (р<0,05) у пациентов молодого возраста и латентности Р3 у пациентов среднего возрас­та (р<0,05) в сравнении с данными до лечения.

Проведенный корреляционный анализ между значением пика N1 и Р2 когнитивных СВП Р300 до курса МТ и параметрами межпиковых интервалов N22-P8 и N30-P38 ССВП после курса МТ у пациентов молодого возраста позво­лил выявить отрицательную корреляционную связь (коэффициент Спирмена -0,789 и -0,57 для N1 и -0,608, -0,604 для Р2 соответственно (р<0,05). Чем боль­ше были значения латентностей сенсорных компонент СВП Р300 (более вы­раженные ухудшения уровня внимания) до лечения, тем быстрее было время

R=-0,65; р=0,015

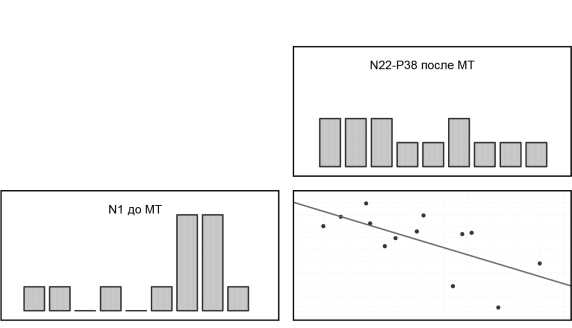


Рис. 2. Корреляция между значением пика N1 слуховых КВП Р300 до курса МТ и параметрами межпикового интервала N22-P8 ССВП после курса МТ у пациентов молодого возраста по Спирмену

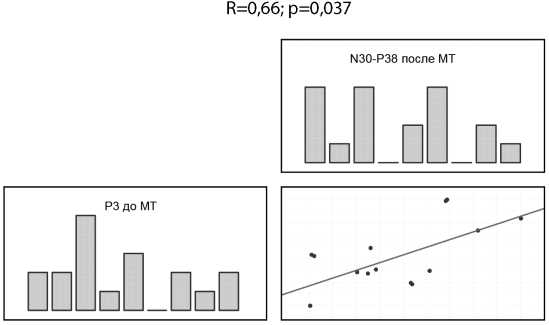


Рис. 3. Корреляция между значением пика Р3 когнитивных СВП до курса МТ и параметрами межпикового интервала N30-P8 ССВП после курса МТ у пациентов среднего возраста по Спирмену

проведения чувствительного импульса в первичную соматосенсорную кору после лечения (нейромодуляторные техники МТ оказывали более эффектив­ное действие) (рис. 2).

У пациентов среднего возраста выявлена положительная корреляционная связь между латентностью пика Р3 слуховых КВП Р300 до курса МТ и межпико­вым интервалом N30-P38CCBn после лечения (коэффициент Спирмена 0,660, р<0,05). Чем медленнее возникал когнитивный вызванный ответ до лечения у пациентов среднего возраста, тем больше времени требовалось для проведе­ния сенсорного импульса в первичную сенсорную кору после курса МТ (рис. 3).

В результате снижения болевого синдрома отмечено повышение функцио­нальной активности ГМ, ускорение процессов целенаправленного внимания, принятия решения и увеличения объема оперативной памяти. После лечения пациенты обеих групп не имели достоверных различий со здоровыми добро­вольцами в контрольных группах.

**Выводы:**

1. Рецидивирующие поясничные дорсалгии приводят к уменьшению вы­званной биоэлектрической активности ГМ в виде замедления проведения сенсорных импульсов как на сегментарном, так и центральном уровнях, ингибирования активности сенсорной коры ГМ, замедления процессов распознавания и дифференцировки слуховых стимулов, снижения уровня целенаправленного внимания и объема оперативной памяти, ингибиро­вания префронтальной коры ГМ.
2. Применение нейромодуляторных техник МТ у пациентов с РВПД спо­собствует не только достоверному снижению болевого синдрома, но и ускорению проведения сенсорного импульса от верхнепоясничного уровня спинного мозга в первичную сенсорную кору ГМ, увеличению амплитуды коркового ответа ССВП, значимому повышению функцио­нальной активности префронтальной коры ГМ в виде ускорения про­цессов восприятия, распознавания и дифференцировки звуковых сти­мулов, улучшения целенаправленного внимания и увеличения объема оперативной памяти.
3. У пациентов молодого возраста МТ оказывалась более эффективной в от­ношении восстановления сенсомоторной интеграции у лиц с более выра­женным ухудшением уровня внимания. У пациентов среднего возраста МТ была менее эффективной в отношении восстановления сенсомоторной интеграции у лиц с более выраженными когнитивными нарушениями до лечения.
4. Улучшение нейропластичности ГМ, когнитивной обработки сенсорных стимулов, достигаемое после применения нейромодуляторных техник МТ у пациентов с РВПД способствует предупреждению ее рецидивирования и хронизации.

Литература

1. Williams, A.C. Updating the definition ofpain/A.C. Williams, K.D. Craig // Pain. - 2016.-Vol. 157,iss.11.-P. 2420-2423.
2. Henry, D.E. Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review / D.E. Henry, A.E. Chiodo, W. Yang // PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation. - 2011. - Vol. 3, № 12. - P.1116-1125.
3. Bushnell, M.C. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain/ M.C. Bushnell, M. Ceko, L.A. Low // Nature Rev Neurosci. - 2013. - Vol. 14. P. 502-511.
4. Cognition and emotional decision-making in chronic low back pain: an ERPs study during Iowa gambling task / S. Tamburin [et al.] // Frontiers in Psychology. - 2014. - Vol. 5. - P. 1-11.
5. Moriarty, O. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research / O. Moriarty, B.E. McGuire, D.P. Finn // Progress in Neurobiology. - 2011. - Vol. 93. - P. 385-404.
6. Pelletie, R. Addressing neuroplastic changes in distributed areas of the nervous system associated with chronic musculoskeletal disorders// R. Pelletier, J. Higgins, D. Bourbonnais/Physical Therapy. - 2015. - Vol. 95. - № 11. P. 1582-1591.
7. Pelletie, R. Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders?/ R. Pelletier, J. Higgins, D. Bourbonnais/BMCMusculoskeletal Disorders.-2015.Vol. 16,iss. 25.-P. 1-13.
8. Davis, K.D. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI / K.D. Davis, M. Moayedi // J. NeuroimmunePharmacol. - 2013. - Vol.8, № 3. - P.518-534.
9. Moseley, G.L. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a Review/ G.L. Moseley, H. Flor // Neurorehabil. Neural Repair. - 2012. - Vol. 26. - No 6. - P. 646-652.
10. The effect of manual therapy and neuroplasticity education on chronic low back pain: a randomized clinical trial/ A. Louw, K. Farrell, M. Landers, M. Barclay, E. Goodman, J. Gillund, S. McCaffrey, L. Timmerman / Journal of Manual & Manipulative Therapy. Doi:10.1080/10669817.2016.1231860.
11. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function / D.A. Seminowicz [et al.] // J. Neurosci. - 2011. - Vol. 1. - No 20. - P. 7540-7550.
12. Seminowicz, D.A. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function / D.A. Seminowicz [et al.] // J. Neurosci. - 2011. - Vol. 1, № 20. - P. 7540-7550.
13. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике/
    1. нездицкий. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 264 с.
14. Гурова, М.Б. Структура соматосенсорных вызванных потенциалов у спор­тсменов-тяжелоатлетов и единоборцев разной квалификации / М.Б. Гуро­ва, Л.В. Капилевич, Т.С. Матросова // Вестн. Том. гос. ун-та. - 2011. - №345. - С. 171-172.
15. Рачин, А.П. Изменение параметров вызванного потенциала Р300 в зависи­мости от степени обострения болевого синдрома/ А.П. Рачин, А.А. Авер­ченкова// ЖурналНеврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. - No 2. - С. 52-55.

УДК 616.831 - 005.4 - 036.12: 616 - 08

Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Пашковская И.Д., Зобнина Г.В., Матусевич Л.И.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Коррекция клинико-метаболических нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга при комплексном лечении с применением электрофореза милдроната

**Резюме.** Целью работы явилось изучение клинико-функциональных и ме­таболических нарушений и результатов их коррекции у пациентов с хрони­ческой ишемией мозга (ХИМ) - дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) 1-й стадии при включении в комплексное лечение электрофореза милдроната и нейрамина. Обследовано 34 пациента с ХИМ, преимущественно атеросклеро­тического генеза, разделенных на основную и контрольную группы. Базисная терапия включала антиагрегантные, антиоксидантные препараты, симптома­тическое лечение. Пациенты основной группы дополнительно получали элек­трофорез 10%-го водного раствора милдроната на воротниковую область и нейрамин. У пациентов основной группы достигнута более высокая эффек­тивность лечения за счет торможения реакций перекисного окисления липи­дов, коррекции показателей углеводно-энергетического обмена и улучшения функционального состояния эндотелия сосудов микрогемоциркуляторного русла кожных покровов.

**Введение.** Хроническая ишемия мозга (ХИМ) - прогрессирующее хрони­ческое диффузное или мультифокальное нарушение мозгового кровоснаб­жения. Неврологические синдромы (амиостатический, атактический, вести­булярный, когнитивный и др.) часто определяются уже на 1-й стадии заболе­вания [1, 2]. Патогенетически обоснованное и своевременное лечение может способствовать их регрессу.

В патогенезе ХИМ большое значение уделяется дисфункции эндотелия и связанному с ней синтезу монооксида азота (NO) [3, 4]. Продуцируемый эндотелием из L-аргинина в присутствии эндотелиальной NO-синтазы и кислорода NO вступает во взаимодействие с различными молекулярными мишенями в стенке и просвете сосудов, в том числе с мембранными рецеп­торами, ионными каналами, цитозольными ферментами и т.д. [5]. Проникая из эндотелиальных клеток в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, он активирует растворимую гуанилатциклазу, что ведет к повышению уровня цГМФ, стимуляции синтеза цГМФ-зависимых протеинкиназ, снижению кон­центрации кальция, расслаблению сосудов. Кроме того, он опосредует сосу­дорасширяющие эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхо­лина, брадикинина, гистамина и др.), тормозит образование эндотелиально­го сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и высвобождение норадрена­лина окончаниями симпатических нейронов, препятствует осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов (ангиотензина, тромбок­сана А2). Благодаря этому NO принимает активное участие в регуляции со­судистого тонуса и кровотока, уровня артериального давления, системной и региональной гемодинамики [4, 6, 7].

Биохимия NO двулика: с одной стороны, он может ограничивать окисли­тельное повреждение (как гаситель цепи радикалов), с другой стороны - быть источником активных форм азота [8, 9]. Окислительная инактивация NO, ве­роятно, является важным звеном в механизме развития дисфункции эндоте­лия [10].

Следовательно, ХИМ характеризуется сложной патогенетической струк­турой, в которой доминирующее значение имеют кислородзависимые про­цессы. Нарушение последних приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), сдвигам кислотно-основного баланса, дизрегуляции кисло­родтранспортной функции крови, развивающимися на фоне одновременно поддерживаемой дисфункции эндотелия.

Многообразие клинических синдромов, метаболических и функциональ­ных нарушений предопределяет различные подходы к лечению пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Имеются экспериментальные и клинические исследования, в которых по­казана терапевтическая эффективность милдроната при гипоксии и ишемии мозга. Милдронат является предшественником карнитина, структурным ана­логом гаммаоксибутиробетоина, в котором один атом углерода замещен на атом азота. Обратимо ингибируя гаммабутиробетоингидроксилазу, он умень­шает биосинтез карнитина и препятствует транспорту длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом препятствуя накопле­нию в клетках сильных детергентов - активированных форм недоокисленных жирных кислот, предотвращая повреждения клеточных мембран [11].

При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового крово­обращения милдронат улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способ­ствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка, повы- шаетустойчивость нейронов в условиях гипоксии, оказывает тонизирующее действие на центральную нервную систему, а также оказывает антистрессовое воздействие при стимулировании симпатоадреналовой системы, накоплении катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защищает от изменений в организме при стрессе.

Улучшение показателей мозгового кровообращения под влиянием препа­рата позволило рекомендовать его включение в состав комплексной терапии пациентам с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. При­менение его в виде электрофореза на воротниковую область создает подкож­ное депо препарата, что обеспечивает пролонгированную стимуляцию выра­ботки NO и более выраженный клинический эффект.

**Цель исследования.** Изучить клинико-функциональные и метаболические нарушения и возможность их коррекции у пациентов с ХИМ 1-й стадии при включении в комплексное лечение электрофореза, милдроната и нейрамина.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 34 пациентах с ХИМ 1-й стадии, преимущественно атеросклеротического генеза, при нормальном артериальном давлении или артериальной гипертензии 1-й степени. В основ­ную и контрольную группы вошли по 17 человек сопоставимого возраста, сформированных при рандомизации по методу лототрона, находившихся на стационарном лечении в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Среди пациентов основной группы мужчин было 7, женщин - 10. Медиана их возраста составила 57 (54-57) лет. В контрольной группе мужчин было 6, женщин - 11, медиана возраста составила 64 (56-71,5) года.

Нормальные показатели изучены у 25 практически здоровых лиц. В базис­ной терапии (БТ) использовали кардиомагнил или полокард по 75 мг внутрь ежедневно; 5%-й раствор мексибела по 4 мл внутривенно/внутримышечно N10; симптоматические средства.

Пациенты основной группы получали электрофорез 10%-го водного раствора милдроната с положительного полюса (плотность тока составила 0,03-0,05 мА/см2, на воротниковую область в течение 15-20 мин в количе­стве 8 ежедневных процедур) и лекарственное средство нейрамин, содержа­щий альфа-триптофан, глицин и альфа-аспартат, по 2 капсулы 3 раза в день до 1 мес. Комплекс этих аминокислот обладает психостимулирующими и но­отропными свойствами.

Критерии включения в исследование: наличие неврологической симпто­матики и умеренных когнитивных нарушений, сопровождающихся незначи­тельными или умеренными атеросклеротическими поражениями со стенозом до 50% по результатам УЗИ брахиоцефальных артерий.

Критерии исключения: острый инсульт, ДЭ 2-й и 3-й стадий, сердечная, почечная, печеночная и легочная недостаточность в стадии декомпенсации, онкопатология, артериальная гипертензия 2-й и 3-й степеней; выраженные когнитивные и двигательные нарушения; возраст старше 80 лет.

Всем пациентам при поступлении в стационар выполняли общеклиниче­ские анализы, ЭКГ, ЭЭГ, МРТ или КТ, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) брахиоцефальных артерий; пациенты консультированы кардиологом.

Количественную оценку выраженности клинических симптомов ДЭ про­водили с помощью специально разработанной балльной шкалы, позволяю­щей сравнивать динамику неврологического статуса в процессе лечения как у конкретного пациента, так и между собой в сравниваемых группах [12].

Кровь для исследования у пациентов c ДЭ брали из кубитальной вены на­тощак на 1-2-е и 13-15-е сутки стационарного лечения.

Биохимические исследования включали определение концентрации лак­тата и пирувата с расчетом коэффициента лактат/пируват (Л/П). Концентра­цию лактата исследовали на анализаторе Biosen C\_line; содержание пирувата определяли модифицированным методом Умбрайта. Выраженность процес­сов ПОЛ оценивали по содержанию их вторичных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, модифицированным методом В.А. Костюка. Из показателей ферментативного антиоксидантного звена оценивали актив­ности супероксиддисмутазы (СОД) в цельной крови по реакции супероксид- зависимого окисления кверцетина.

Вазомоторная функция эндотелия исследована методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии, характеризующим состояние кожной микро­гемодинамики (МГД), с использованием прибора «Минимакс-Допплер-К», имеющего непрерывный высокочастотный ультразвуковой датчик с частотой излучения 20 МГц, позволяющий определять кровоток в «срезе» ткани. Со­судистую реактивность изучали на основании оценки динамики скоростных характеристик кровотока в условиях выполнения модифицированного нами теста реактивной гиперемии.

Обработку полученных результатов проводили с определением линейных скоростей кровотока (см/с): Vas - максимальной систолической скорости кро­вотока и Vam - средней линейной скорости кровотока; объемных скоростей кровотока (мл/мин/см3): Qas - систолической объемной скорости и Qam - средней объемной скорости.

Полученные результаты обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Числовые данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро - Уилка. В случае нормального распределения результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения, при ненормальном - в виде медианы и 25-75 процентилей. Сравнение полу­ченных результатов между группами проводили с помощью t-критерия для независимых групп или критерия Манна - Уитни; W-критерий Вилкоксона применяли при сравнении результатов двух зависимых групп. Различия счи­тали статистически значимыми при р<0,05.

**Результаты и обсуждение.** При изучении динамики клинического состо­яния пациентов формализовано оценивали степень выраженности головной боли, когнитивных, пирамидных, экстрапирамидных, координаторных, зритель­ных и глазодвигательных нарушений; гипертензивного, вестибулярного, синко- пального, эпилептического, бульбарного, вегетативного синдромов; нарушений функции тазовых органов, изменений при УЗДГ брахиоцефальных артерий, МРТ или КТ данных, в случаях синкопальных состояний - показателей ЭЭГ.

Подробно неврологический статус, результаты МРТ и УЗДГ изложены в на­шей предыдущей работе [13].

В основной группе с включением электрофореза милдроната и нейрами- на балльная оценка ДЭ до лечения составила 9,9±4,3 балла, после лечения - 12,2±2,2 балла (р>0,004); в контрольной группе: до лечения - 17,0±3,2, после лечения - 14,0±2,9 (р>0,01) соответственно, без достоверной разницы между обеими группами после лечения.

Результаты лечения оказались лучше у пациентов с преобладанием у них неврастенического, атактического и вестибулярного синдромов.

По данным биохимических исследований на момент госпитализации у пациентов показано статистически значимое повышение соотношения Л/П на 77% (р=0,0018), что подтверждает наличие клеточного энергодефицита, характерного для ХИМ. Выявлено возрастание концентрации ТБК-П на 72% (р=0,0012), активность СОД имела тенденцию к снижению по сравнению со здоровыми донорами, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ и недостаточной защите клеток от воздействия свободных радикалов (табл. 1).

Таблица 1

Показатели метаболитов углеводного обмена про-, антиоксидантной системы крови у пациентов основной группы (медиана и квартили)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Здоровые лица, n=25** | **Основная группа, n=17** | |
| **До лечения** | **После лечения** |
| Лактат, ммоль/л | 1,15 (0,92-1,72) | 1,52 (1,23-1,92) | 1,35 (1,14-1,59) |
| Пируват, ммоль/л | 0,15 (0,10-0,18) | 0,09 (0,08-0,1), р=0,00009 | 0,1 (0,08-0,11), р=0,0008 |
| Лактат/пируват | 9,1 (5,6-14,4) | 16,1 (13,5-20,8), р=0,0018 | 12,1 (10,8-16,6), р,=0,016 |
| ТБК-П, мкмоль/л | 2,04 (1,61-2,54) | 3,5 (2,7-4,2), р=0,0012 | 2,2 (1,9-3,7), р1=0,0089 |
| СОД, Е/мл | 98,8 (89,7-108,3) | 84,8 (68,8-114,7) | 86,7 (74,1-102,9) |

Примечание: здесь и в табл. 2 - р - различия статистически значимы по сравнению с данными здоро­вых лиц, р1 - между данными до и после лечения.

После проведения комплексного лечения у пациентов основной группы установлено достоверное снижение соотношения Л/П (р1=0,016) и концен­трации ТБК-П (р1=0,0089) относительно исходных данных, что указывает на метаболические изменения в тканях, связанные с улучшением поступления кислорода в клетки и стимулирование перехода энергетического метаболиз­ма клеток мозга на аэробный гликолиз.

В контрольной группе пациентов с атеросклеротической ДЭ 1-й стадии на момент госпитализации, как и в основной группе, наблюдалось достовер­ное повышение соотношения Л/П на 87% (р=0,019), возрастание уровня ТБК- активных продуктов на 17% (р=0,02) на фоне значимого снижения активности СОД (р=0,042) по сравнению с уровнем здоровых лиц (табл. 2).

После базисного лечения в контрольной группе изученные биохимиче­ские показатели не отличалась от исходных значений и наблюдалась лишь тенденция к снижению соотношения Л/П и повышению активности СОД.

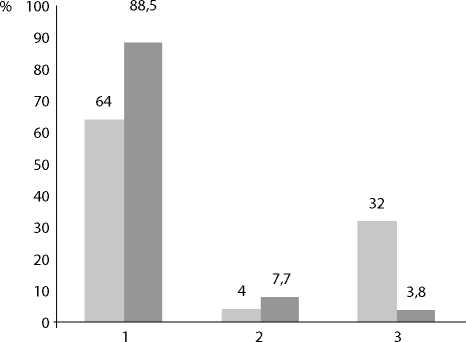
Следовательно, предложенное комплексное лечение в дополнение к БТ пациентов с атеросклеротической ДЭ 1-й стадии способствует нормализации углеводно-энергетического обмена в клетке, уменьшению активации про­цессов ПОЛ, что в свою очередь снижает выраженность церебральных рас­стройств при данной патологии.

При выполнении теста реактивной гиперемии у пациентов с ДЭ атероскле­ротического генеза 1-й стадии в 64% случаев в период реперфузии формиру­ются адекватные по направленности реакции сосудов кожного микроциркуля- торного русла с возрастанием значений скоростных характеристик кровотока, что было реже (р=0,015), чем в группе здоровых добровольцев (93,3%). У одного пациента в этих условиях в течение наблюдаемого периода реакция микрососу­дов не зарегистрирована. В отличие от здоровых лиц (р=0,015), в 32% случаев на протяжении всего реперфузионного периода наблюдали снижение максималь­ной систолической линейной и систолической объемной скоростей кровотока (Vas и Qas), что обусловлено развитием парадоксальных реакций (см. рисунок).

Таблица 2

Показатели метаболитов углеводного обмена про-, антиоксидантной системы крови у пациентов контрольной группы, медиана и квартили

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Здоровые лица, n=25** | **Контрольная группа, n=14** | |
| **До лечения** | **После лечения** |
| Лактат, ммоль/л | 1,15 (0,92-1,72) | 1,51 (1,2-2,19), р=0,037 | 1,55 (1,26-1,98) |
| Пируват, ммоль/л | 0,15 (0,10-0,18) | 0,09 (0,08-0,11), р=0,002 | 0,11 (0,09-0,12), р=0,01 |
| Лактат/пируват | 9,1 (5,6-14,4) | 17,0 (11,3-19,7), р=0,0019 | 15,8 (12,2-21,3), р=0,01 |
| ТБК-П, мкмоль/л | 2,04 (1,61-2,54) | 2,38 (2,0-2,87), р=0,02 | 2,42 (1,7-3,21) |
| СОД, Е/мл | 98,8 (89,7-108,3) | 80,4 (72,8-104,9), р=0,042 | 86,5 (71,9-99,7), р=0,044 |



■ До лечения ■ После лечения

**Распределение пациентов основной группы до и после комплексного лечения по характеру реакции: адекватная - 1, отсутствие реакции - 2, парадоксальная -3, по данным максимальной систолической линейной скорости кровотока (Vas)**

Таблица 3

Динамика показателей кожной МГД (в % к исходным значениям) у пациентов основной группы с ДЭ атеросклеротического генеза 1-й стадии до лечения (медиана и квартили)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Время измерения показателей** | **Vas, %** | **Vam, %** | **Qas, %** | **Qam, %** |
| **Период декомпрессии** | | | | |
| 1-я мин, n=12 | 33,3 0-58,3 | 28,9  4,3- 66,9 | 33,3 0-68,9 | 29  -10, 7- 63,4 |
| 2-я мин, n=12 | 2,5 0-56, р=0,02 | 31,5 -8,9-52,4, р=0,044 | 2,5 0-56, р=0,06 | 28,9 -7,6-46,8, р=0,044 |
| 3-я мин, n=12 | 0  -13,3-38 | -8,2 -24,6-38,7 | 0  -13,3-38 | -5,6 -23,3-36,3 |
| 4-я мин, n=12 | 13,3  -26,7- 33,3 | 15,7  -34,1- 60 | 13,3  -26,7- 33,3 | 16,9  -18,9- 50,1 |
| 5-я мин, n=12 | 5 -18,3-33,3 | 12,6  -5,3-40,6 | 5  -18,3-41,7 | 13,9  -4,4-40,4 |

Адекватные реакции, зарегистрированные в конце 1-й мин реперфузион­ного периода, наблюдали у 11 из 16 пациентов (68,7% случаев), что было реже, чем у здоровых лиц (96,4%, р=0,038). При этом статистически значимое увели­чение скоростных характеристик кровотока на 31,5% и 28,9% наблюдали толь­ко через 2 мин после декомпрессии плечевой артерии, и оно касалось только Vam и Qam соответственно. Остальные скоростные показатели кровотока в эти сроки реперфузионного периода были разнонаправлены или имели лишь тенденцию к возрастанию значений (табл. 3).

На основании установленной динамики параметров кожного кровотока в этой группе пациентов с ДЭ наблюдаемые в условиях выполнения теста реак­тивной гиперемии сосудистые реакции оценены в ряде случаев как парадок­сальные, а при адекватной направленности сдвигов в реперфузионном пе­риоде в 6,3% случаев как длиннолатентные, возникающие через 5 мин после декомпрессии, и в основном статистически не значимые, что свидетельствует о нарушении сосудистой реактивности у пациентов с ХИМ.

Дополнительное назначение электрофореза милдроната и нейрамина способствовало увеличению количества пациентов с адекватными по на­правленности сосудистыми реакциями до 85,5%, уменьшению латентности их возникновения с формированием адекватных сосудистых реакций в кон­це 1-й и 2-й мин реперфузионного периода в 100% случаев, что свидетель­ствует об улучшении функционального состояния эндотелия сосудов микро- гемоциркуляторного русла кожных покровов. При этом прирост скоростных значений кровотока сохранялся в течение всего периода реперфузии по сравнению с данными до проведения теста и колебался от 22,5 до 25%, что было статистически значимо по отношению к исходным данным в отличие от результатов, установленных до лечения. Наблюдаемые изменения скоростей кровотока стали более стабильными и регистрировались в течение всего ре­перфузионного периода, однако были менее выражены в сравнении со здо­ровыми добровольцами, у которых прирост значений линейных и объемных скоростей кровотока составил 43,8% для Vas и Qas и 36% - для Vam и Qam (табл. 4).

Следовательно, включение в комплексное лечение электрофореза мил- дроната способствует не только формированию адекватных сосудистых реак­ций, но и улучшает функциональное состояние эндотелия сосудов микроге- моциркуляторного русла кожных покровов, что проявилось развитием корот­колатентных реакций, наблюдаемых в течение 5 мин реперфузионного пери­ода, однако прирост значений скорости кровотока у пациентов этой группы был ниже, чем у здоровых людей.

У пациентов с ДЭ атеросклеротического генеза 1-й стадии контрольной груп­пы в 90% (9) случаев сосудистые реакции кожной МГД в условиях выполнения

Таблица 4

Динамика показателей кожной МГД (в % к исходным значениям) у пациентов основной группы с ДЭ атеросклеротического генеза 1-й стадии с адекватными сосудистыми реакциями после лечения (медиана и квартили)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Время измерения показателей** | **Vas, %** | **Vam, %** | **Qas, %** | **Qam, %** |
| **Период декомпрессии** | | | | |
| 1-я мин, n=23 | 25 | 24,1 | 25 | 23,6 |
| 16,7-50, | 14,5- 54,7, | 16,7-50, | 14,4- 55,4, |
| р=0,0012 | р=0,0003 | р=0,0012 | р=0,0003 |
| 2-я мин, n=23 | 25 | 27,4 | 24,8 | 27,5 |
| 12,5-50, | -1,2-64,7, | 12,3-50, | -1,4-64,6, |
| р=0,005 | р=0,023 | р=0,008 | р=0,023 |
| 3-я мин, | 0 | 2,1 | 0 | 2 |
| n=23 | 0-50 | -23-51 | 0-49,7 | -23-51,1 |
| 4-я мин, n=23 | 25 | 23,1  -19,2- 74,5 | 24,8 | 23,1 |
| 0-100, | 0- 99,6, | -19- 74,5, |
| р=0,002 | р=0,004 | р=0,023 |
| 5-я мин, n=23 | 25 | 22,54  -9,5-90,1 | 25 | 22,5 |
| 0-83, | 0-83,1, | -9,3-90,6, |
| р=0,005 | р=0,007 | р=0,012 |

теста реактивной гиперемии расценены как адекватные по направленности изменений скоростей кровотока. Нарушения сосудистой реактивности у па­циентов этой группы проявились развитием сниженных по величине и не­устойчивых сосудистых реакций на реактивную гиперемию. Так, достоверные изменения Vas, установленные через 1 мин после декомпрессии плечевой ар­терии, при дальнейшем наблюдении были разнонаправлены и статистически незначимы, а прирост значений Vam лишь в 1-ю мин реперфузии не отличался в количественном отношении от показателей, установленных у здоровых лиц (табл. 5).

После проведения курса базисной терапии у всех пациентов этой группы установлены адекватные по направленности реакции микрососудов кожных покровов в условиях выполнения теста реактивной гиперемии, в чем прояви­лось позитивное действие проводимого лечения. При анализе паттерна со­судистых реакций существенных различий в 1-ю мин реперфузии до и после лечения не установлено, но наиболее выраженные статистически значимые изменения проявились на 4-й мин реперфузионного периода. Так, прирост значений Vas и Qas не превышал 30% (р=0,012), а Vam и Qam - 19,4 и 19,9%, то есть исследуемые реакции оставались сниженными по сравнению с данными, полученными у здоровых добровольцев.

Таблица 5

Динамика показателей кожной МГД (в % к исходным значениям) у пациентов контрольной группы с ДЭ атеросклеротического генеза 1-й стадии с адекватными сосудистыми реакциями до лечения (медиана и квартили)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Время измерения показателей** | **Vas, %** | **Vam, %** | **Qas, %** | **Qam, %** |
|  | **Период д** | **екомпрессии** |  |  |
| 1-я мин, n=23 | 20 20-33, р=0,018 | 42,9 14,7-71,6, р=0,02 | 20 0-33,4 | 28,6  -4,7- 46 |
| 2-я мин, n=23 | 0 0-8,3 | 4 -12,7-12,5 | 0  -13,3-0 | -3  -20,7-7,7 |
| 3-я мин, n=23 | 8,3  0-40 | 20,6 7,7-63,7, р=0,028 | 6,7  -11-40 | 13  3,2-23,8 |
| 4-я мин, n=23 | 22  -6,7-40 | 10,3  -6,1-20,3 | 16,7  -6,7- 28,3 | -6  -6,6-12,6 |
| 5-я мин, n=23 | -11  -26-83 | -6  -24,6-77,5 | -16,7  -30-0 | -14  -31,5- -2,7 |

Следовательно, у пациентов с атеросклеротической ДЭ 1-й стадии БТ спо­собствует снижению количества парадоксальных сосудистых реакций, не ока­зывая существенного влияния на прирост скоростных характеристик крово­тока в условиях выполнения теста реактивной гиперемии.

**Заключение.** При характеристике клинического статуса балльная оценка ХИМ 1-й стадии в основной группе до лечения составила 19,9±4,3 балла, после лечения - 12,2±2,2 балла (р<0,004). В контрольной группе до лечения оцен­ка составила 17,0±3,2, после лечения - 14,0±2,9 баллов (р<0,01). Результаты настоящего исследования свидетельствуют о большей эффективности ком­плексной терапии с применением электрофореза милдроната и нейрамина по сравнению с БТ у пациентов с ХИМ 1-й стадии преимущественно атероскле­ротического генеза. Установлены коррекция углеводно-энергетического об­мена, уменьшение интенсивности процессов ПОЛ, улучшение функциональ­ного состояния эндотелия сосудов микрогемоциркуляторного русла кожных покровов, что способствует благоприятному течению процессов саногенеза у этих пациентов.

Литература

1. Компенсированная форма хронической ишемии мозга у пациентов стар­шего возраста / Е.И. Гусев [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. Инсульт. - 2006. - № 16. - С. 23-31.
2. Дисциркуляторная энцефалопатия: метод. рекомендации / под. ред. Н.Н.Яхно.-М., 2002.-32 с.
3. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндоте­лия / Х.М. Марков // Кардиология. - 2005. - № 12. - С. 62-71.
4. Нечипуренко, Н.И. Роль оксида азота при ишемии головного мозга / Н.И. Нечипуренко // Мед. новости. - 2004. - № 1. - С. 7-10.
5. Stamler, J.S. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide / J.S. Stamler // Cell. - 1994. - Vol. 78, № 6. - P. 931-936.
6. Marin, J. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions / J. Marin, M.A. Rodriges-Martinex // Pharmacol. Ther. - 1997. - Vol. 75, № 2. - P. 111-134.
7. Марков, Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин-окись азота : обзор / Х.М. Марков // Пат. физиология и эксперим. терапия. - 1996. - № 1. - С. 34-39.
8. Григлевски, Р.Е. Участие свободных радикалов в преображениях эндотели­ального простациклина и окиси азота / Р.Е. Григлевски // Новости фарма­ции и медицины. - 1997. - № 1-2. - С. 2-8.
9. Klatt, P. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress / P. Klatt, S. Lamas // Eur. J. Biochem. - 2000. - Vol. 267, № 16. - P. 4928 - 4944.
10. Петрищев, Н.Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-репер­фузии: обзор литературы / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. - 2000. - Т. 86, № 2. - С. 148-163.
11. Мурашко, Н.К. Возможности милдроната в кардионеврологической прак­тике / Н.К. Мурашко// Междунар. неврол. журн. - 2012. - № 4. - С. 111-120.
12. Верес, А.И. Методика количественной оценки выраженности хрониче­ской цереброваскулярной недостаточности / А.И. Верес, Г.К. Недзьведь, В.В. Войтов // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. - 2009. - Вып. 12. - С. 58-69.
13. Нечипуренко, Н.И., Клинико-метаболические и функциональные наруше­ния и возможности их коррекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Н.И. Нечипуренко [и др.] // Актуальные проблемы не­врологии и нейрохирургии. - 2015. - Вып. 18. - С. 138-157.

УДК 616.853:616.89

Веевник Е.В., Лихачёв С.А., Дымковская М.Н., Наумовская Н.А., Стаценко Е.В. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Нарушения психических функций при эпилепсии

**Резюме.** Психопатологические расстройства при эпилепсии возникают на фоне сохраняющихся приступов, субклинической эпилептиформной актив­ности, нейрональной дисфункции, побочных эффектов антиконвульсантов и психосоциальных аспектов. Психические нарушения подразделяют на интер­иктальные, преиктальные и постиктальные. Они могут быть проявлением эпи­лептического приступа или бессудорожного эпилептического статуса. В ста­тье проанализированы психопатологические нарушения при различных фор­мах эпилепсии, роль факторов, влияющих на их возникновение.

**Введение.** Эпилепсия представляет собой хроническое полиэтиологиче- ское заболевание, проявляющееся повторными неспровоцированными су­дорожными или другими припадками, нарушением сознания и изменениями личности. Международная противоэпилептическая лига (ILAE), подчеркивая значимость данного вопроса, выделила специальную комиссию - Comission on Psychobiology of Epilepsy, занимающуюся классификацией эпилепсии с уче­том специфической для данного заболевания психопатологии, которая соот­ветствовала бы одновременно и психиатрическим классификациям МКБ-10 и DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Современная классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги (2001) не учитывает в полной мере нарушения функций высшей нервной дея­тельности (ВНД).

**Цель исследования.** Характеристика нарушений психических функций при эпилепсии - как сопутствующих, так и обусловленных самим заболевани­ем и специфической противоэпилептической терапией.

**Материалы и методы.** Непосредственная работа с литературными источ­никами, анализ базы данных PubMed и MEDLINE (30 источников).

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с эпилепсией, так же как и в об­щей популяции, могут быть: 1) психические нарушения различной степени выраженности, которые предположительно не связаны с эпилепсией и от­ражают хорошо известные нарушения из МКБ-10 и DSM-IV; 2) расстройства, связанные непосредственно с течением заболевания.

Отдельно выделяют влияние противоэпилептических препаратов на ког­нитивные функции и психостатус пациентов с эпилепсией. Изменения пове­дения могут быть обусловлены как отменой противоэпилептических средств (ПЭС), так и их добавлением в схему лечения (тактика ведения пациента в таких случаях предполагает отмену препарата). Важными анамнестическими сведе­ниями являются: подробная информация о лечении ПЭС (может быть неизвест­на / нет документального подтверждения / нет изменений в схеме терапии), введение в схему нового ПЭС в период 30 дней перед появлением психических нарушений, снижение дозы ПЭС в период 7 дней до появления психических на­рушений, одновременное введение нового и снижение ранее принимаемого ПЭС в период 30 дней, особенности действия конкретного ПЭС [1, 2, 26]. Ниже представлены данные о психотропном действии ПЭС (см. таблицу) [26].

Сопутствующие психические расстройства при эпилепсии, которые пред­положительно не связаны с самим заболеванием, включают тревожные рас­стройства, депрессию, обсессивно-компульсивные нарушения, аффективные биполярные расстройства, а также обычно нехарактерные для эпилепсии формы шизофрении [5].

Среди описанных в литературе психических нарушений, которые связаны с эпилепсией, - депрессия и психозы, тревожные расстройства и расстрой­ства личности, когнитивные расстройства.

Комиссия ILAE акцентировала внимание на приуроченность нарушений ко времени приступов. В соответствии с этим выделили: интериктальные нару­шения (появляющиеся между приступами и не имеющие связи с конкретным приступом), преиктальные (предшествующие приступу, иногда проявляющи­еся в виде ауры), постиктальные (иногда после «светлых промежутков»).

Психотропное действие ПЭС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ПЭС** | **Негативное действие** | **Позитивное действие** |
| Фенитоин | энцефалопатия | - |
| Этосуксимид | расстройства поведения, психозы | - |
| Карбамазепин, окскарбазепин | - | стабилизация настроения, противо- маниакальное действие |
| Вальпроаты | энцефалопатия | стабилизация настроения, анксио­литик |
| Ламотриджин | бессонница, возбужденность | стабилизация настроения, антиде- прессивное действие |
| Топирамат | депрессия, психомоторная за­торможенность, психоз | противобулимическое |
| Габапентин | нарушение внимания | анксиолитик |

Психические нарушения часто являются проявлением самого приступа. Аура простых фокальных приступов может проявляться в виде тревоги или паники, галлюцинаций различной модальности. Фокальные лобные или ви­сочные приступы могут характеризоваться неестественным поведением. Субклиническая приступная активность (часто - бессудорожный эпистатус) может проявляться кататонией либо другими психическими нарушениями по типу апатии или агрессии [8].

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) является важным диагностическим мето­дом при возникновении психических нарушений у пациентов с эпилепсией, поскольку позволяет установить взаимосвязь психических расстройств с изменениями в ЭЭГ. Это относится к характерным изменениям для эпилеп­тического статуса генерализованных приступов по типу абсансов, простых и сложных фокальных приступов либо эпилептической энцефалопатии; ис­чезновению либо редукции патологических изменений ЭЭГ по сравнению с предыдущими либо последующими исследованиями (принудительная норма­лизация ЭЭГ).

Психические нарушения, специфические для эпилепсии, которые непо­средственно связаны с приступами и могут хорошо отвечать на противоэпи- лептическую терапию, подразделяются на:

1. эпилептические психозы,
2. аффективные (дисфорические) эпилептические расстройства,
3. расстройства личности,
4. специфические тревожные расстройства.

Эпилептические психозы подразделяются на интериктальные, альтерна­тивные и постиктальные. Интериктальные психозы имеют черты паранои­дального психоза с выраженным аффективным компонентом, но обычно без «уплощения» аффекта. Может характеризоваться императивными галлюцина­циями, сложными слуховыми галлюцинациями и другими первичными сим­птомами. Появляется болезненная заинтересованность религиозной тема­тикой. В отличие от других форм шизофреноподобных психозов, личность и аффект не изменяются. Проявления психоза обычно не зависят от эпилепти­ческих приступов, хотя могут быть манифестацией окончания бесприступно- го периода.

В эту группу включают эпилептический шизофреноподобный психоз; ис­ключают случаи, соответствующие критериям гебефренической либо недиф­ференцированной шизофрении.

Альтернативные психозы характеризуются чередованием периодов кли­нически манифестирующих приступов и нормального поведения с периода­ми без эпилептических приступов, но с нарушениями поведения. Этим на­рушениям поведения часто сопутствует парадоксальная нормализация ЭЭГ.

Расстройства поведения имеют полиморфный характер, с чертами паранои­дальных и аффективных нарушений. Диагноз альтернативного психоза может быть установлен без ЭЭГ-исследования.

Включают: принудительную нормализацию ЭЭГ. Исключают: сохраняю­щийся интериктальный либо постиктальный психоз; бессудорожный эпилеп­тический статус с психотической манифестацией.

Постиктальный психоз возникает обычно через 24-48 часов после гене­рализованных судорожных приступов (реже - единичного) в период относи­тельного улучшения (светлого промежутка). Эпизоды могут сохраняться от не­скольких дней до нескольких десятков дней, обычно 1-2 недели. Может быть дезориентация и амнезия, слуховые и зрительные галлюцинации, мышление имеет параноидальные черты.

Проявления характеризуются полиморфизмом с аффективными чертами и выраженной религиозной окраской.

К постиктальным психозам относят случаи с документально подтвержден­ными судорожными приступами либо изолированными, редкими приступами (у пациентов с хорошим контролем над приступами). Первые симптомы пато­логического поведения выступают в период до 7 дней от последнего присту­па. Исключают: постприступное оглушение, бессудорожный эпилептический статус с психотической манифестацией.

Аффективные (дисфорические) эпилептические нарушения также подраз­деляются на интериктальные, продромальные (за несколько часов либо дней до приступа), постиктальные. Часто встречаются при длительно протекающем заболевании, характеризуются плеоморфизмом и включают следующие сим­птомы: раздражительность, депрессивное настроение, отсутствие энергии, бессонница, атипичные боли, тревога и эйфория. Появляются в разные пери­оды и сохраняются обычно от нескольких часов до 2-3 дней, иногда дольше.

Альтернативные аффективные синдромы клинически могут быть прояв­лением насильственной нормализации (помимо психозов) ЭЭГ, при этом вы­ступает депрессия, тревога, деперсонализация, дереализация и неэпилепти­ческие приступы.

К альтернативным аффективным синдромам относят кратковременные аффективные состояния, исключая расстройства, соответствующие критери­ям МКБ-10 и DSM-IV для тяжелой или среднетяжелой депрессии, дистимии или циклотимии [13, 16, 18, 27].

Психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) являются идентифициро­ванным, отдельно выделенным и специфическим нарушением, которое трак­туется как своеобразное проявление взаимозависимых психосоциальных со­ставляющих. В МКБ-10 ПНЭП включены в раздел диссоциативных расстройств, в DSM-IV - в раздел психосоматических и конверсионных нарушений.

Клинически ПНЭП напоминают эпиприступы (эпизоды измененной двига­тельной активности, ощущений либо переживаний), которые не сопровожда­ются эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

Среди всех первичных пациентов в приемном отделении с впервые воз­никшим приступом потери сознания: 57,4% - эпиприступ, 22,3% - обморок, 18% - ПНЭП. Минимум в 1/3 случаев фармакорезистентной эпилепсии имеют место приступы психогенного характера [27, 30].

ПНЭП правильней трактовать как манифестацию разных вариантов пси­хопатологии, чем какую-либо одну конкретную единицу. Данные о причинах ПНЭП очень разняться:

* психосоматические нарушения - 22-84%,
* диссоциативные нарушения - 22-91%,
* посттравматическое стрессовое расстройство - 35-49%,
* депрессивные нарушения - 57-85%,
* тревожные расстройства - 11-50%.

У 1 из 20 пациентов с ПНЭП не выявляется психиатрических расстройств либо личностных нарушений [8, 13, 30].

Когнитивные нарушения при эпилепсии включают: нарушения памяти, темпа мышления, речи, исполнительных функций, зрительно-пространствен­ных способностей, сенсомоторных/перцептивных функций как общего, так и специфического характера.

Главными факторами для возникновения когнитивных нарушений явля­ются сохраняющиеся приступы и субклиническая эпилептиформная актив­ность, нейрональная дисфункция, побочные эффекты ПЭС и психосоциальные аспекты.

Выделяют иктальные (приступные) и интериктальные когнитивные на­рушения. Имеются описания возникновения брадипсихии в продромальном периоде приступа по результатам видеомониторинга. К приступным изме­нениям относят иктальную и постиктальную амнезию. Также описаны случаи транзиторной эпилептической амнезии. Наблюдается в 5% случаев, чаще при височной эпилепсии у мужчин старше 60 лет, приступы возникают редко (обычно 1 раз в месяц) и длятся 30-60 мин. В это время человек полностью утрачивает все виды памяти, а затем ощущает этот период как «выпадение» из жизни.

Межприступные когнитивные нарушения - это сложное взаимодействие биологических и социальных факторов, которые носят вариативный характер и могут иметь некоторые различия в зависимости от выбранных методов ис­следования [14, 17].

Значимую роль в развитии нарушений ВНД играют анамнестические фак­торы эпилепсии. Возраст появления эпилептических приступов может быть одним из важных факторов в дальнейшем развитии когнитивных нарушений. Наиболее опасным в этом отношении считается детский возраст. Раннее начало эпилепсии может также обусловливать низкие интеллектуальные способности.

Продолжительность заболевания в большей части исследований не яв­лялась специфическим фактором развития нарушений памяти. Некоторые исследователи указывают, что при височной эпилепсии существует связь между продолжительностью заболевания и когнитивными нарушениями. В то же время есть данные о том, что и пациенты с впервые диагностирован­ной фокальной эпилепсией уже имеют расстройства вербальной памяти по сравнению со здоровыми добровольцами. Аналогичные данные были полу­чены и у взрослых с поздним началом заболевания до назначения противосу­дорожной терапии. Эти результаты подчеркивают основную роль собствен­но самого фокуса, обусловленного структурными изменениями в головном мозге. В некоторых случаях при первично-генерализованной эпилепсии ког­нитивные нарушения были связаны с длительностью заболевания, однако корреляция прослеживалась у детей в возрасте до 11 лет. Во многих исследо­ваниях указывается корреляция постепенного прогрессирования когнитив­ных расстройств и длительности эпилепсии. Однако длительность является комплексным понятием, отражающим число приступов, количество ПЭС, воз­раст начала заболевания. Кроме того, необходимо учитывать модификацию когнитивных функций при помощи образования (резервные возможности головного мозга) [20].

Многие исследователи связывают ухудшение когнитивных способностей с частотой приступов. В то же время данные крупного обзора, посвященного этой теме, демонстрируют, насколько переоценена роль влияния самих при­ступов на когнитивные функции, поскольку невозможно отделить их влияние от воздействия этиологического фактора. Подчеркивается, что влияние ча­стоты приступов на когнитивные функции взрослых и детей отличаются. В не­скольких обзорах, посвященных данному вопросу, представлены настолько противоречивые данные, что роль приступов остается неясной. Показано, что тонико-клонические приступы имеют значительно большее влияние на ухуд­шение когнитивных функций, чем фокальные.

Влияние половой принадлежности на когнитивные нарушения при эпи­лепсии до конца не выяснено. Некоторые исследователи отмечают повыше­ние риска развития когнитивных нарушений у мужчин с эпилепсией. Четких патофизиологических объяснений этому нет, однако, по мнению ряда ав­торов, при выполнении тестов на вербальную память и оценке результатов функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) на определенных этапах кодирования и распознавания информации у женщин левое полуша­рие активизировалось в большей степени, чем у мужчин [22, 24].

Характерные различия в когнитивном статусе связаны и с формой эпи­лепсии. Среди фокальных неокортикальных эпилепсий большая доля прихо­дится на височную эпилепсию, при которой чаще всего страдают консолида­ция памяти, хранение и воспроизведение информации. При левостороннем височном фокусе нарушается вербальная память, возможно развитие сен­сорной афазии, тогда как при правостороннем височном фокусе отмечается нарушение пространственной и зрительной памяти. Нередко у пациентов с височной эпилепсией возникают речевые нарушения, но афазия наблюдает­ся нечасто, в основном преобладают бедный лексический запас, трудности с подбором слов.

Рядом исследователей показано, что атрофия левого гиппокампа сочета­лась со снижением уровня вербального обучения и памяти, а правого гиппо­кампа - с дефицитом невербального обучения и памяти. Был сделан вывод, что изменения памяти более очевидны при атрофии левого гиппокампа [8, 9].

При лобной эпилепсии, как правило, отсутствуют тяжелые нарушения памяти, которые наблюдаются у пациентов с височной эпилепсией. Тестируя преиктальный и постиктальный когнитивный профиль, M. Hernandez и соавт. не выявили нарушений вербальной памяти у пациентов с лобной эпилепсией. Эти же авторы показали, что у детей в большей степени страдает функция под­держания внимания, снижено внимание на зрительные и слуховые стимулы. Обнаруживают также вязкость мышления, поведенческие проблемы, наруше­ние социализации [3, 4, 6].

Особые изменения когнитивной сферы происходят при ювенильной мио­клонической эпилепсии, что, возможно, связано с лобной дисфункцией. По мнению G. Rubboli и С.А. Tassinari, эпилептиформная активность и когнитив­ные изменения при ювенильной миоклонической эпилепсии имеют сложную реципрокную связь. С одной стороны, интериктальные эпилептиформные изменения способны снижать когнитивные способности при этой форме эпи­лепсии, а с другой - сами когнитивные задачи, ставящиеся перед пациентом, могут провоцировать эпилептиформные изменения при ЭЭГ. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с ювенильной миоклонической эпи­лепсией обнаружены нарушения планирования и организации, снижение ско­рости мышления. Ряд авторов предполагает возникновение патологического взаимодействия между ядрами таламуса с неокортикальными пирамидными нейронами при некоторых формах генерализованной эпилепсии [7, 24, 25, 29].

Дополнительная когнитивная нагрузка может провоцировать эпилепти­формные изменения на ЭЭГ. Интериктальная эпилептиформная активность мо­жет сопровождаться широким спектром когнитивных изменений, в большей степени снижением скорости обработки информации. Отмечена важность ла- терализации межприступных эпилептиформных изменений. При регистрации их в левом полушарии наблюдаются речевые нарушения; эпилептиформная активность в правом полушарии или изолированно в правой затылочной области сопровождается визуально-пространственными нарушениями. У де­тей большое значение имеет частота межприступных эпилептиформных из­менений; при анализе 24-часовых амбулаторных ЭЭГ снижение скорости об­работки информации и кратковременной памяти выявлялось при наличии интериктальной эпилептиформной активности более чем в 10% записи бодр­ствования [29].

Выраженные когнитивные нарушения в сочетании с выраженными стой­кими эпилептиформными изменениями на ЭЭГ при наличии или отсутствии эпилептических приступов в младенческом и детском возрасте обозначаются как эпилептическая энцефалопатия. Концепция эпилептических энцефало­патий основана на предположении, что агрессивная иктальная активность в период созревания мозга является главной причиной прогрессирующего ког­нитивного и нейропсихологического ухудшения или регресса [15].

Определенное значение имеют психосоциальные факторы. Отношение общества, трудности социальной адаптации, необходимость постоянной те­рапии серьезно влияют на эмоциональный фон пациента. У пациентов с эпи­лепсией нередко встречаются депрессия и тревожность, что может внести существенный вклад в усугубление когнитивных нарушений [10].

**Особенности личностного профиля пациентов с эпилепсией.** В клини­ческой картине эпилепсии ведущее место занимают психические нарушения, к которым относятся вторично-невротические, отражающие преимуществен­но особенности личностного реагирования на заболевание и в меньшей сте­пени зависимые от прогредиентности самого эпилептического процесса.

По мнению многих авторов, наряду с классическими проявлениями в виде судорожных и различных бессудорожных форм при эпилепсии возни­кают психопатологические расстройства, включающие интерпароксизмаль­ные нарушения, в том числе и специфические изменения личности. При этом наиболее ранним признаком развития эпилептического процесса считаются изменения личности, которые могут предшествовать пароксизмальной мани­фестации.

М.В. Усюкина, Т.А. Шахбази подчеркивают, что изменения личности у паци­ентов с эпилепсией проявляются двумя полюсами расстройств - эксплозив- но-эпилептоидный с параноидальными чертами (аффективная взрывчатость, импульсивность, злопамятность, склонность к гневливо-злобным реакциям, подозрительность, недовольство окружающим) и вязко-обстоятельный тип (педантичность, аккуратность, следование традиционным взглядам, рели­гиозность) и психастеническими (тревожность, ипохондричность, сенситив­ность, мнительность) проявлениями [22].

Некоторые исследователи - преимущественно зарубежные авторы - от­рицают наличие специфических изменений психики при данной патологии, выражая точку зрения о том, что они являются по существу органическими симптомами, к которым добавляются реактивные наслоения с проявлением «неспецифического» органического поражения головного мозга или «слу­чайно связанными» и «коморбидными» с эпилепсией расстройствами. Диа­пазон изменений личности при эпилепсии весьма значителен и колеблется от сравнительно нерезких характерологических особенностей, особенно на начальных этапах течения болезни, до эпилептического слабоумия [28]. По мнению Г.Е. Сухаревой, пациентам с эпилепсией свойственны патологиче­ские изменения глубинных слоев психики: сферы инстинктов, влечений (по­вышенный инстинкт самосохранения, повышение влечений, с чем связаны жестокость, агрессивность, а иногда повышенная сексуальность) и темпера­мента (замедленный темп психических процессов, преобладание хмурого, угрюмого настроения). Полиморфизм личностных особенностей пациентов с эпилепсией обусловлен не только собственно дефицитарными симптома­ми, но и типом поведения, обусловленного различными компенсаторными механизмами.

Таким образом, типичные, специфические изменения личности представ­ляют собой наряду с пароксизмальными расстройствами важный критерий для диагностики эпилепсии.

Степень выраженности тех или иных сформировавшихся специфических особенностей личности зависит от преморбидных особенностей, времени на­чала заболевания, роли экзогенных факторов в происхождении эпилепсии, интенсивности течения эпилептического процесса, компенсаторных возмож­ностей организма, факторов окружающей среды, образования, воспитания, характера труда, отношения к пациенту в обществе.

С появлением и широким распространением стандартизованных инстру­ментов психиатрических исследований, в том числе личностных тестов, стала возможной объективная оценка изменений личности пациентов с эпилепсией.

Например, в отличие от детского контингента пациентов с эпилепсией, для которого характерны начальные нестойкие и трудно дифференцируе­мые нарушения поведения, активности и когнитивных функций, у взрослых пациентов отмечаются, как правило, более сложные симптомокомплексы с появлением вторичных наслоений, усугублением имевшихся дефектов, ис­пользованием комплекса механизмов защиты, которые регистрируются при тестировании личностного профиля [12, 15, 21, 23].

Можно предположить, что личностные расстройства при эпилепсии ши­роко распространены, проявляясь на этапе окончательного формирования личности в юношеском возрасте.

Клиническая структура личностных расстройств оказывается полиморф­ной. С одной стороны, регистрируются изменения по эпилептоидному типу, описываемые в современной литературе как характерные для височной эпи­лепсии, включающие вязкость, обстоятельность, ригидность, слащавость, эгоцентризм. С другой стороны, встречаются личностные расстройства с эле­ментами так называемого лобного поведения, психопатоподобными наруше­ниями, склонностью к импульсивным действиям, протестным реакциям.

Оба этих типа более характерны для фокальной симптоматической (крип­тогенной) формы эпилепсии, хотя начальные изменения можно зафиксиро­вать и у пациентов с идиопатическими генерализованными формами. Для идиопатической эпилепсии более характерными являются личностные осо­бенности: эмоциональная лабильность с эпизодами гипертимии, легковес­ность и примитивность суждений, некритичность к болезни неглубокой сте­пени выраженности, относящиеся к личностному инфантилизму.

Изменения личности при эпилепсии представляют собой неоднородные по структуре и различные по степени выраженности психические нарушения, имеющие определенную связь с некоторыми характеристиками эпилептиче­ского процесса [11, 19].

**Выводы.** При эпилепсии психопатологические расстройства подразделя­ют на интериктальные, преиктальные и постиктальные нарушения. Психиче­ские нарушения часто являются проявлением самого приступа либо бессудо- рожного эпилептического статуса. В связи с этим для диагностики и выбора правильной тактики лечения обязательно проведение ЭЭГ-исследования и сравнение данных с предыдущими и последующими записями ЭЭГ.

Главными факторами для возникновения психопатологических и когни­тивных нарушений являются: сохраняющиеся приступы и субклиническая эпилептиформная активность, нейрональная дисфункция, побочные эффекты ПЭС и психосоциальные аспекты.

Психические нарушения, специфические для эпилепсии, включают де­прессию, психозы, тревожные расстройства, расстройства личности и когни­тивные нарушения.

К когнитивным нарушениям при эпилепсии относятся: нарушения памяти, темпа мышления, речи, исполнительных функций, зрительно-пространствен­ных способностей, сенсомоторных/перцептивных функций как общего, так и специфического характера.

Важным фактором в развитии когнитивных нарушений считается дебют заболевания в детском возрасте. Продолжительность заболевания не являет­ся специфическим фактором развития нарушений памяти, а частота присту­пов влияет на когнитивную сферу в случае генерализованных тонико-клони­ческих приступов.

Большое значение имеет наличие структурных изменений в головном мозге, которые являются причиной эпиприступов.

Среди фокальных форм эпилепсии наиболее распространенной и рези­стентной к терапии является височная эпилепсия. При данной форме чаще страдают консолидация памяти, хранение и воспроизведение информации. При левостороннем височном фокусе нарушается вербальная память, воз­можно развитие сенсорной афазии, тогда как при правостороннем фокусе от­мечается нарушение пространственной и зрительной памяти.

При лобной эпилепсии отсутствуют тяжелые нарушения памяти, страдает поддержание внимания, внимание на зрительные и слуховые стимулы. Обна­руживают вязкость мышления, поведенческие проблемы, нарушение социа­лизации.

Среди идиопатических генерализованных форм выделяют изменения, на­блюдающиеся при ювенильной миоклонической эпилепсии, что, возможно, связано с лобной дисфункцией в виде нарушения планирования и организа­ции, снижения скорости мышления.

Классические эпилептические изменения личности связаны с ранним де­бютом припадков, наличием органической патологии головного мозга, мне- стико-интеллектуальной недостаточностью.

Расстройства личности и поведения психопатоподобного круга характер­ны для дебюта эпилепсии в раннем подростковом возрасте и менее связаны с когнитивным дефицитом.

Поздний дебют припадков, а также идиопатическая эпилепсия представля­ются более характерными для особенностей личности инфантильного плана.

Примерно в 1/3 случаев фармакорезистентной эпилепсии имеют место приступы психогенного характера. Особенности и причины подобных состоя­ний необходимо выявить при помощи проведения оценки профиля личности.

Литература

1. Aldenkamp, A.P. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues / A.P. Aldenkamp, M.D. Krom, R. Reijs // Epilepsia. - 2003. - Vol. 44, suppl.4. - P. 21-29.
2. Behavioral and cognitive effects of antiepileptic drugs / A.T. Cavanna [et. al.] // Discov. Med. - 2010. - Vol.9, №45. - P. 138-144.
3. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy / В. Hermann [et. al.] // J. Int. Neuropsychol. Soc. - 2007. - Vol.13, №1. - P. 12-20.
4. Attention, memory, and behavioral adjustment in children with frontal lobe epilepsy / M. Hernandez [et. al.] // Epilepsy. Behav. - 2003. - Vol.4, №5. - P. 522-536.
5. Perrine, K. Cognitive deficit in epilepsy and contribution in psychopathology / K. Perrine, T. Kiolbasa // Neurology. - 1999. - Vol. 53, № 2. - P. 39-48.
6. Risse, C.I. Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy / С. I. Risse // Epilepsia. - 2006. - Vol. 47, № 2. - P. 870-879.
7. Rubboli, G. Negative myoclonus. An overview of its clinical features, pathophysiological mechanisms, and management / G. Rubboli, C.A.Tassinari // Neurophysiol. Clin. - 2006. - Vol. 36, №5-6. - P. 333 -343.
8. Vingerhoets, G. Cognitive effects of seizures / G. Vingerhoets // Seizure. - 2006. - Vol. 15. - P. 221-226.
9. Андрейко, Д.М. Когнитивный профиль больных височной эпилепсией в процессе лечения препаратом Эпилептал / Д.М. Андрейко // Мiжнар. не- врол. журн. - 2008. - № 6. - С. 72-75.
10. Психологическая структура качества жизни больных эпилепсией: пособие для врачей / Вассерман Л.И. [и др.]. - СПб.: Психоневрологический инсти­тут им. В.М. Бехтерева. - 2008. - 45 стр.
11. Вассерман, Л.И. Психологическая диагностика при эпилепсии / Вассерман Л.И. // Русский медицинский журнал. - 1998. - 1(5). - С. 1-7.
12. Заболевания нервной системы у детей / Под ред. Ж. Айкарди; пер. с англ. под общ. ред. А.А. Скоромца. - М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лабо­ратория знаний, 2013. - В 2-х т.
13. Казаковцев, Б.А. Психические расстройства при эпилепсии / Б.А. Казаков- цев. - М., 1999. - 416 с.
14. Калинин, В.В. Когнитивные нарушения при эпилепсии / В.В. Калинин, Е.В. Железнова, А.А. Земляная // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006. - Т.106 (Эпилепсия). - С. 64-70.
15. Карлов, В.А. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваску­лярные заболевания и эпилепсия / В.А. Карлов // Журн. неврологии и пси­хиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - Т.109, №3. - С. 4-7.
16. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей / В. А. Карлов [и др.]. - М.: Медицина. - 2010. - 720 с.
17. Костылев, А.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии / А.А. Костылев, Н.В. Пизова, Н.А. Пизов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2013. - №4 - С.66-70.
18. Куташов, В.А. Изменение психического статуса у больных эпилепсией / В.А. Куташов, Л.А. Куташова // Рос. мед. журнал. - 2014. - №16. - С. 1153.
19. Литовченко, Т.А. Эпилепсия: терминология, эпидемиология, классифика­ция, этиология, патогенез //Т.А.Литовченко // НейроNews. - 2010. -№2.- С. 27-33.
20. Влияние противосудорожной терапии на когнитивное функционирование больных эпилепсией / И.А. Марценковский [и др.] // Здоров’я УкраТни. - 2009. - № 15/1. - С. 43-45.
21. Нейропсихология: хрестоматия / Под общ. ред. Е.Д. Хомской. - СПб.: Питер, 2011. - 922 с.
22. Усюкина, М.В., Фролова А.В. Деменция при эпилепсии / М.В. Усюкина, А.В. Фролова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - Т. 111, № 5 (Эпилепсия). - С. 72-76.
23. Шкалы, тесты, опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников / Под общ. ред. А.И. Беловой, О.Н. Щепето- вой. - М.: Антидор, 2002. - 440 с.
24. Предикторы нарушений когнитивных функций при эпилепсии / М.М. Шома- хова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - Т. 111, № 5 (Эпилепсия). - С. 65-71.
25. Бурдаков, В.В. Особенности неврологических и нейропсихологических из­менений при начальных стадиях энцефалопатии у больных идиопатиче­ской эпилепсией / В.В. Бурдаков, Н.В. Гумалатова // Саратовский научно­медицинский журнал. - 2011. - Т. 7. - № 4. - С. 870-874.
26. Mula, M. Investigation psychotropic properties of antiepileptic drugs / M. Mula // Expert. Rev. Neurother. - 2013. - Vol.13, №6. - Р. 639-46.
27. Gaitatzis, A. The psychiatric comorbidity of epilepsy / A. Gaitatzis, M.R. Trimble, J.W. Sander JW // Act. Neurol. Scand. - 2004. - Vol.110. - P. 207-20.
28. Hermann, B. The psychosocial impact of epilepsy in adults / B. Hermann, A. Jacoby // Epilepsy Behav. - 2009. - Vol. 15, suppl. 1. - P. 26-30.
29. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: ‘the Penelope syndrome’ / C.A. Tassinari [et. al.] // Epilepsia. - 2009.-Vol. 50, suppl. 7. - P. 4-8.
30. The diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures / I.A. Kotsopoulos [et al.] // Epilepsy Res. - 2003. -Vol. 57, №1. - P 59-67.

УДК 616.832.522:616.8-009.85-092.001.3

Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Лихачёв С.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Нейрофизиологическая характеристика верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе

**Резюме.** Диагностика бокового амиотрофического склероза (БАС) основы­вается на клинико-электронейромиографических данных. Для верификации на­рушений функции нижнего мотонейрона проводится игольчатая электромио­графия. Диагностика патологии верхнего мотонейрона базируется на резуль­татах клинического осмотра. Целью нашего исследования явился поиск ней­рофизиологических маркеров диагностики БАС с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). В основную группу вошли 20 пациентов с БАС, находившихся на стационарном лечении в неврологических отделениях цен­тра (медиана возраста составила 58,5 (50; 66) года). Контрольную группу соста­вили 17 пациентов, которые не имели мышечной слабости и других поражений двигательной сферы, медиана возраста составила 58 (43; 62) лет. При сравни­тельном анализе в основной группе было выявлено преимущественно ампли­тудное снижение вызванных моторных ответов на фоне повышения двигатель­ного порога, связанное с прогрессирующим снижением количества верхних и нижних моторных нейронов. Использование диагностической ТМС позволяет верифицировать патологию ВМН и тем самым улучшить диагностику БАС.

**Введение.** Боковой амиотрофический склероз (БАС) является дегенера­тивным заболеванием нервной системы, основные проявления которого обу­словлены поражением верхних мотонейронов (ВМН) прецентральной изви­лины и нижних мотонейронов (НМН) передних рогов спинного мозга и ядер черепно-мозговых нервов. Развивающиеся парезы приводят к затруднению самообслуживания и нарушению жизненно важных функций дыхания, при­ема пищи. Установление диагноза БАС на развернутых стадиях заболевания не вызывает больших затруднений и основывается на выявлении смешанных спастико-атрофических парезов, бульбарных нарушений, генерализованных фасцикуляций. Однако на начальных стадиях, когда симптомы локальны или недостаточно убедительны, трудности в постановке диагноза возникают даже у опытных клиницистов.

Диагностика БАС базируется на выявлении прогрессирующего вовле­чения в патологический процесс как ВМН, так и НМН на различных уровнях (ствол головного мозга, шейный, грудной и пояснично-крестцовый отделы спинного мозга), основанном на анализе клинико-электронейромиографиче- ских данных по Эль-Эскориальским критериям и критериям Awaji-Shima [1, 2].

При этом если верификация нарушений функции НМН проводится по ре­зультатам игольчатой электромиографии, то основным методом диагностики патологии ВМН в настоящее время остается клинический осмотр, но на опре­деленных стадиях развития БАС признаки поражения пирамидных путей мо­гут маскироваться под прогрессирующим вялым параличом, что затрудняет диагностику патологии [3].

В последние годы с развитием цифровых технологий появились дополни­тельные технические возможности оценки состояния ВМН, такие как диффу­зионная тензорная магнитно-резонансная трактография, позволяющая визуа­лизировать проводящие пути головного мозга, а также навигационная транс­краниальная магнитная стимуляция (ТМС). При этом МРТ-данные не позволя­ют достоверно количественно обработать плотность пирамидных трактов, что снижает объективность полученной информации. ТМС в данной ситуации имеет больше преимуществ, что позволяет использовать данную технологию в научных исследованиях по поиску маркеров ранней диагностики БАС.

Диагностическая ТМС позволяет прицельно с помощью «восьмиобраз­ных» магнитных койлов активизировать локальные корковые зоны. В нашей ситуации при ТМС функциональная сохранность первичной моторной коры может быть оценена по мышечному потенциалу действия. В ряде научных публикаций отмечены общие тенденции изменений нейрофизиологических параметров при ТМС у пациентов с БАС: снижение моторного порога (МП) на ранних стадиях заболевания при последующем повышении МП, моторного вызванного потенциала (МВП), времени центрального моторного проведе­ния (ВЦМП) на этапах прогрессирующего поражения ВМН. Наиболее наглядно данные процессы подтверждаются при использовании навигационной ТМС, позволяющей вычислять площадь моторных корковых зон, используя данные МРТ головного мозга пациента. Тем не менее существует противоречивость полученных результатов у ряда исследователей. Корреляции параметров МП и размеров моторных корковых зон (при ТМС картировании) при сопоставле­нии с длительностью заболевания не выявлено. Также нет однозначного мне­ния по первоочередности поражения ВМН и НМН.

**Цель исследования.** Поиск нейрофизиологических маркеров диагности­ки БАС с помощью ТМС.

**Материалы и методы.** В основную группу вошли 20 пациентов с БАС, на­ходившихся на стационарном лечении в неврологических отделениях центра, из них 7 женщин, 13 мужчин. Медиана возраста составила 58,5 (50; 66) года. Длительность заболевания (медиана и 25-75%) с момента появления первых симптомов составила 11,7 (20,7; 27,1) месяца.

Оценка функционального состояния пациентов проводилась по шкале на­рушений функции при БАС (ALSFRSR - Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised, 1999), которая позволяет проанализировать динамику прогрессирования заболевания посредством функциональных возможно­стей пациента по 12 пунктам: речь, саливация, глотание, письмо, прием пищи и использование посуды, одевание и гигиена, повороты в постели, ходьба, подъем по лестнице, дыхание, ортопноэ, респираторная недостаточность [4]. Оценка по шкале ALSFRSR на момент включения в основной группе составила 34 (32; 38) балла. Шейно-грудной дебют БАС имели 11 человека, 5 - бульбар­ный, 4 - пояснично-крестцовый. Контрольную группу составили 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин), которые не имели мышечной слабости и других по­ражений двигательной сферы, медиана возраста составила 58 (43; 62) лет.

Критериями исключения из исследования являлись противопоказания для проведения диагностической ТМС:

* наличие внутричерепных металлических имплантатов, кардиостимулято­ра, нейростимуляторов различного предназначения, наличие импланти­рованных помп, насосов, кохлеарных имплантатов;
* наличие очаговых или диффузных изменений головного мозга (травм, опу­холей, ишемии, кровотечения, менингита, энцефалита), ассоциированных с наличием эпилептогенного очага;
* нейрохирургические вмешательства на головном мозге в анамнезе;
* эпилепсия или эпилептические приступы в анамнезе;
* злоупотребление алкоголем или наркотиками с последующим резким прекращением их потребления;
* декомпенсация соматической патологии, психические заболевания.

У пациентов обеих групп выполнялась диагностическая ТМС на аппарате «Нейро-МС» («Нейрософт», Иваново, Российская Федерация) с целью исследова­ния проводимости пирамидного тракта и возбудимости моторной коры. Анали­зу подвергались МВП с m.abductor pollicis brevis (m.APB), m.tibialis anterior (m.TA) по следующим параметрам: латентность, амплитуда, время центрального мотор­ного проведения (ВЦМП), а также МП. Для определения МП при диагностиче­ской ТМС оценивался МВП в мышцах кисти доминантной руки в связи с наиболее низким порогом. МП рассчитывался в соответствии с определением Междуна­родной федерации клинической нейрофизиологии и представлял собой мини­мальную интенсивность стимула, требуемую для получения МВП (обычно более 20-50 мкВ) в целевой мышце в 50% попыток. МП для мышц голени нижних конеч­ностей не рассчитывался в связи с высокими МП в основной группе.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с ис­пользованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Оценивали нормаль­ность распределения вариант в выборках с применением стандартных опи­сательных статистик, критерия Шапиро - Уилка. Описание количественных признаков представляли в виде медианы и нижнего и верхнего квартиля Me (Q1; Q3) при распределении, отличном от нормального. Для проверки гипоте­зы о различиях количественных признаков в двух независимых группах при­меняли методы непараметрической статистики с использованием критерия Манна - Уитни (Mann - Whitney U test). Значимость статистических различий устанавливалась при р<0,05.

**Результаты и обсуждение.** У всех пациентов основной и контрольной групп были оценены нижеследующие нейрофизиологические параметры (табл. 1, 2).

Проведение статистического сравнительного анализа полученных данных между основной и контрольной группами выявило достоверное различие (р<0,05) по амплитуде МВП на диагностическую транскраниальную магнит­ную стимуляцию. Амплитуда МВП в основной группе были достоверно ниже

Таблица 1

Диагностические параметры МВП пациентов основной группы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **m.APB** | | **m.TA** | |
| **слева** | **справа** | **слева** | **справа** |
| Амплитуда, мВ | 3,3 (0,7; 4,2) | 4,5 (1,1; 5,6) | 4,0 (0,9; 4,9) | 4,4 (1,9; 5,8) |
| Двигательный порог, % | 76 (55; 90) | 80 (59; 100) | - | - |
| Латентность, мс | 22,3 (17,0; 26,8) | 21,2 (16,9; 32,5) | 28,9 (19,2; 35,2) | 29,5(20,0; 36,1) |
| ВЦМП, мс | 6,8 (5,1; 10,0) | 6,4 (4,9; 10,2) | 14,8 (13,8; 19,5) | 14,5 (13,1; 19,0) |

Таблица 2

Диагностические параметры МВП пациентов контрольной группы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **m.APB** | | **m.TA** | |
| **слева** | **справа** | **слева** | **справа** |
| Амплитуда, мВ | 10,1 (6,3; 14,5)\* | 11 (4,1; 15,8)\* | 6,8 (4.1; 7,5)\* | 7,4 (3,5; 9,3)\* |
| Моторный порог, % | 50 (45; 60)\* | 45 (40; 55)\* | - | - |
| Латентность, мс | 19,4 (18,1; 23,0) | 20,1 (19; 24) | 26 (16; 31) | 27 (17; 30) |
| ВЦМП, мс | 5,7 (4,8; 8,1) | 5,5 (4,7; 7,9) | 13,5 (11,5; 16,1) | 13,6 (12; 17) |

Примечание: \* статистически значимые различия (р<0,05) между основной и контрольной группами.

в сравнении с контролем по обеим целевым мышцам, но более значимо с m.APB, чем с m.TA (р<0,001 и р=0,037 соответственно). При этом у 3 пациентов основной группы вызванные корковые моторные ответы не были получены в связи с клинически значимой атрофией целевых мышц: 1 случай с отсутствием ответа с m.APB, 3 случая - с m.TA (данные в статистическую обработку не вклю­чались). Полученные данные указывают на критическое снижение количества нижних моторных нейронов у данных пациентов. Данное предположение подтверждается и существенным (р<0,05) повышением МП для формирова­ния МВП: 76% (55; 90) / 80% (59; 100) в основной группе в сравнении с 50% (45; 60) и 45% (40; 55) контрольной группы в мышцах тенара левой и правой кистей соответственно.

Удлинение латенции МВП при диагностической ТМС в основной группе было достоверным только с m.APB с обеих сторон (р<0,05). Тенденция к уве­личению латенции с других мышц нижних конечностей (m.TA), как и увели­чение ВЦМП, не достигала статистической значимости (p>0,05). Данная осо­бенность может быть связана с преобладанием пациентов с шейно-грудным дебютом заболевания в сравнении с инициацией заболевания с вовлечением мышц нижних конечностей или бульбарной мускулатуры (11, 5, 4 случая со­ответственно) и, соответственно, более выраженным поражением верхних и нижних мотонейронов, иннервирующих мышцы верхних конечностей. Тем не менее полученные данные по амплитудным и временным характеристикам МВП указывают на первичное поражение преимущественно быстро проводя­щих двигательных нейронов, что приводит не только к увеличению латенции, но и к десинхронизации ответов, что также приводит к снижению амплитуды.

Ни в одном случае при проведении диагностической ТМС не было выявле­но клинически значимых побочных явлений.

Характерное прогрессирующее поражение ВМН и НМН является осново­полагающим моментом диагностики БАС. Тем не менее несмотря на давность изучения данной патологии, определение первичного уровня и патофизи­ологические механизмы БАС и к настоящему времени остаются неясными. В связи с этим использование неинвазивной методики оценки функции ВМН на корковом и проводниковом уровнях с помощью ТМС позволяет улучшить понимание патофизиологии БАС [5-8].

МП при диагностической ТМС отражает готовность корковых двигатель­ных нейронов генерировать импульс. При этом наиболее низкий порог от­мечается в мышцах кисти доминантной руки. Отражая плотность кортико­спинальных трактов, МП также могут являться своеобразным маркером кор­тикальной нейрональной мембранной возбудимости. Литературные данные по МП весьма противоречивые. В некоторых исследованиях сообщалось как об увеличении МП вплоть до полной невозбудимости коры, в других были зарегистрированы либо нормальные, либо сниженные параметры МП. Эти расхождения могли быть связаны как с гетерогенностью фенотипа БАС, так и с неоднородностью стадий заболевания во время тестирования и скорости прогрессирования. Ряд авторов подчеркивает, что раннее снижение МП наи­более выражено у пациентов с БАС с частыми фасцикуляциями при сохранен­ном объеме мышц и гиперрефлексии. С учетом того, что фасцикуляции могут предшествовать другим признакам БАС в течение многих месяцев, снижение ПД может указывать в данной ситуации на кортикальный генез фасцикуляций. Снижение МП может модулироваться нарастанием глутаматной возбудимо­сти, снижением процессов GABA торможения или их комбинацией.

Амплитуда МВП также отражает плотность нисходящих двигательных кортикоспинальных путей. Начиная с порогового уровня, амплитуда МВП на­растает при увеличении интенсивности стимула и в сравнении с МП позво­ляет оценивать функцию нейронов с более низкой возбудимостью и более удаленные от центра ТМС индуцированного электрического стимула. При этом МВП модулируются взаимодействием множества нейротрансмиттерных систем: GABA-ергическая нейротрансмиссия через GABA-рецепторы снижа­ет, а глутаматергическая и норадреналинергическая системы повышают ам­плитуду МВП.

ЦВМП включает в себя время активации двигательных корковых мотор­ных клеток и время проведения импульса по нисходящим кортикоспиналь­ным трактам, синаптическую трансмиссию и активацию спинальных моторных нейронов. При БАС характерно умеренное удлинение ЦВМП, что отражает аксональную дегенерацию преимущественно быстро проводящих нейронов кортикоспинальных трактов и нарастающую вследствие этого десинхрониза­цию. Тем не менее существуют генетические мутации (D90A-SOD1), приводя­щие к значительному удлинению ЦВМП, что позволяет предполагать неодно­родность групп пациентов с БАС в различных исследованиях, посвященных данной патологии, и затрудняет однозначность полученных выводов [8].

Характер полученных данных в нашей работе находится в соответствии с имеющимися литературными данными. Таким образом, можно выделить сле­дующие нейрофизиологические особенности поражения верхнего и нижнего моторных нейронов на основании данных диагностической транскраниаль­ной магнитной стимуляции: преимущественно амплитудное снижение вы­званных моторных ответов на фоне повышения двигательного порога, связан­ное с прогрессирующим снижением количества верхних и нижних моторных нейронов, что при достижении критического уровня приводит к выпадению вызванного моторного ответа. Удлинение латенции и времени центрально­го моторного проведения также характерно для пациентов с БАС, однако в меньшей степени, что обусловлено поражением преимущественно быстро проводящих двигательных нейронов, что приводит не только к увеличению латенции, но и к десинхронизации ответов с вторичным снижением амплиту­ды ответов.

С учетом существующего разнообразия темпов протекания патологии дви­гательного нейрона, различий в уровнях начала заболевания целесообразно продолжение исследовательской деятельности в направлении поиска нейро­физиологических маркеров БАС на ранних стадиях заболевания с использова­нием ТМС при корректном формировании групп пациентов. В последующем развитие методик ТМС может являться не только одним из диагностических инструментов, но и критерием оценки эффективности новых методов лечения неизлечимой на данный момент патологии.

Литература

1. Brooks, B.R. Revised Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases of World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, El Escorial “Clinical Limits of ALS” Workshop Contributors (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis / Brooks B.R. // J. Neurol Sci. - 1998. - Vol. 124. - P. 96-107.
2. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorialcrite ria? / T. Okita [et al.] // J. Neurol Sci. - 2011 - Vol. 302, № 1-2. - P. 29-32.
3. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives / P. Andersen [et al.] // Eur J. Neurol. - 2005. - Vol. 12, № 12. - P. 921-938.
4. Cedarbaum, J. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials / J. Cedarbaum, N. Stambler // J. Neurol Sci. - 1997. - Vol. 152. - P. 1-9.
5. Vucic, S. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis / S. Vucic, G.A. Nicholson, M.C. Kiernan // Brain. - 2008. - Vol. 131. - P. 1540-1550.
6. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study / P. Menon [et al.] // Lancet Neurol. - 2015. - Vol.14, №5. - Р. 478-484.
7. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders / S. Vucic [et al.] // Clin Neurophysiol. - 2011 - Vol. 122, № 9. - Р. 1860-1866.
8. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights / S. Vucic [et al.] // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2013. - Vol. 84, № 10. - Р. 1161-1170.

УДК 616.831-006.6:018

Жукова Т.В.1, Смеянович А.Ф.2, Безубик С.Д.2, Смеянович В.А.2

1. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь
2. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Особенности клинико-морфологической диагностики опухолей центральной нервной системы

**Резюме.** В современной нейрохирургии для качественного подхода к лечению пациентов, имеющих опухоли головного и спинного мозга, необхо­димо решение многих вопросов, один из которых тесным образом связан с созданием отдельного, самостоятельного направления в патологоанатоми­ческой службе. Это остродетерминированное с клиникой направление ней­роморфологии, включающее в себя нейроонкоморфологию, а также изуче­ние морфологических особенностей течения неврологических заболеваний. В настоящее время морфологический метод стал рутинным для клиницистов РНПЦ травматологии и ортопедии, а также РНПЦ неврологии и нейрохирур­гии. Однако следует подчеркнуть, что такого рода диагностика требует весьма определенных знаний и навыков. Очевидно, что и в онкологии есть специ­ализация. Однако с полной уверенностью можно сказать, что ни один из спе­циалистов-онкологов не осведомлен столь мало о тонкостях работы коллег смежной специальности, сколько о работе нейрохирурга, работа которого за­метно отличается от другой хирургической практики.

Нейроонкоморфология занимает особое место в ряду патологоанатоми­ческих исследований в онкологической практике. Это связано прежде всего с тем фактом, что нейрохирургия исторически отграничена от остального онко­логического сообщества [1].

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) за редким исключением от­личаются инфильтративным ростом. Они прорастают на значительную глуби­ну, поражая жизненно важные структуры. Об их доброкачественности можно говорить в очень редких случаях. С появлением иммуногистохимических и генетических исследований нейроонкоморфологи получили большие воз­можности, отразившиеся на качестве лечения пациентов. В 2016 г. увидела свет новая классификация опухолей ЦНС, которая претерпела значительные изменения, касающиеся не только подходов к диагностике неопластических процессов. Она коренным образом изменила подходы к лечению одной из самых сложных групп онкологических пациентов. Хотелось бы остановиться подробнее на тех изменениях, которые появились в подходах к верификации опухолей и возникших в связи с ними сложностях. По этой причине мы позво­лили себе полностью привести новую классификацию ЦНС 2016 [2, 4, 7].

Степень злокачественности по шкале ВОЗ (WHO) определяется гистоло­гическими характеристиками, такими как клеточность (либо клеточная плот­ность), митотическая активность, плеоморфизм, некроз и эндотелиальная пролиферация (неоангиогенез).

К I степени (низкой степени) относятся новообразования с низкой пролифе­ративной активностью, медленно растущие, имеющие клетки, которые очень похожи на нормальные, и редко распространяющиеся на близлежащие ткани.

Ко II степени - медленно растущие новообразования, имеющие атипич­ные клетки, инфильтрирующие прилежащее мозговое вещество. Эти опухоли, несмотря на низкую степень митотической активности, чаще рецидивируют, чем опухоли I степени, после лечения.

III степень характеризуют новообразования с гистологическими призна­ками злокачественности в виде ядерной атипии/анаплазии и повышенной митотической активности. Они характеризуются высокой частотой рецидиви- рования и агрессивным ростом, при котором окружающие ткани вовлекаются в процесс онкогенеза.

К IV степени злокачественности относятся новообразования с ядерной атипией, митозами, пролиферацией эндотелия сосудов и/или некрозом; ин­фильтрирующие окружающие ткани и склонные к краниоспинальному рас­пространению, быстрому прогрессированию в послеоперационном периоде. Эти опухоли обычно лечат агрессивной адъювантной терапией. Последнее обновление (2016 г.) существенно изменило классификацию ряда опухолей в зависимости от молекулярных и генетических маркеров. Наиболее значимые изменения затрагивают диффузные глиомы. Так, медуллобластомы разделе­ны на отдельные молекулярные подгруппы, солитарные фиброзные опухоли ТМО и гемангиоперицитомы объединены в одну форму.

Диффузные астроцитомы и олигодендрогилальные опухоли:

■ II степень злокачественности

- диффузная астоцитома

- IDH-mutant - 9400/3

* гемистоцитарная астроцитома - 9411/3
* IDH-дикий тип - 9400/3

- не указано иное - 9400/3

* олигоастроцитома не указано иное - 9382/3
* олигодендроглиома - 9450/3
* IDH-mutant, делеция 1p/19q
* не указано иное

■ III степень злокачественности

- анапластическая астроцитома - 9401/3

* IDH-mutant
* IDH-wildtype
* не указано иное
* анапластическая олигоастроцитома не указано иное - 9382/3
* анапластическая олигодендроглиома - 9451/3
* IDH-mutant, делеция 1p/19q
* не указано иное

■ IV степень злокачественности

- глиобластома

- IDH wildtype - 9440/3

* гигантоклеточная глиобластома - 9441/3
* глиосаркома - 9442/3
* эпетилиойдная глиобластома - 9440/3
* IDH mutant - 9440/3 \*
* не указано иное - 9440/3
* диффузная глиома среднего мозга Н3К27М-мутация\* Прочие астроцитарные опухоли:
* I степень злокачественности
* пилоцитарная астроцитома - 9421/11
* субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома - 9384/1
* II степень злокачественности
* пиломиксоидная астроцитома - 9425/3
* плейоморфная ксантоастроцитома - 9424/3
* III степень злокачественности
* анапластическая плейоморфная ксантоастроцитома - 9424/3 Эпендимальные опухоли:
* I степень злокачественности
* субэпендимома - 9383/1
* миксопапиллярная эпендимома - 9394/1
* II степень злокачественности
* эпендимома - 9391/3
* папиллярная эпендимома
* светлоклеточная эпендимома
* удлиненноклеточная эпендимома
* RELA fusion-positive - 9396/3 \*
* III степень злокачественности
* анапластическая эпендимома - 9392/3

Прочие глиомы:

* I степень злокачественности
* ангиоцентрическая глиома - 9431/1
* II степень злокачественности
* хордоидная глиома третьего желудочка - 9444/1
* IV степень злокачественности
* астробластома - 9430/3

Опухоли сосудистых сплетений:

* I степень злокачественности
* папиллома сосудистого сплетения - 9390/0
* II степень злокачественности
* атипическая папиллома сосудистого сплетения - 9390/1
* III степень злокачественности
* карцинома сосудистого сплетения - 9390/3

Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли:

* I степень злокачественности
* инфантильная десмопластическая астроцитома/ганглиоглиома - 9412/1
* дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (DNET) - 9413/0
* диспластическая ганглиоцитома мозжечка - 9493/0
* ганглиоцитома - 9492/0
* ганглиоглиома - 9505/1
* папиллярная глионейрональная опухоль - 9509/1
* спинальная параганглиома (терминальной нити конского хвоста) - 8680/1
* розеткообразующая глионейрональная опухоль четвертого желудочка - 9509/1
* II степень злокачественности
* центральная нейроцитома - 9506/1
* экстравентрикулярная нейроцитома - 9506/1
* мозжечковая липонейроцитома - 9506/1
* III степень злокачественности
* анапластическая ганглиоглиома - 9505/3
* степень злокачественности неизвестна
* диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль - no IDC-O code\*

Опухоли пинеальной области:

* I степень злокачественности
* пинеоцитома - 9361/1
* II или III степень злокачественности
* опухоль паренхимы пинеальной железы промежуточной дифференци­ровки - 9362/3
* папиллярная опухоль пинеальной области - 9395/3
* IV степень злокачественности
* пинеобластома - 9362/3

Эмбриональные опухоли

* IV степень злокачественности
* медуллобластома

- генетические определенные

* WNT-activated - 9475/3 \*
* SHH -activated & TP53 -mutant - 9476/3
* медуллобластома SHH -activated & TP53 -wildtype - 9471/3
* группа 3 - 9477/3
* группа 4 - 9477/3

- гистологически определенные

* классическая - 9470/3
* десмопластическая/нодулярная - 9471/3
* с выраженной нодулярностью - 9471/3
* крупноклеточная/анапластическая - 9470/3
* не указано иное - 9470/3
* нейробластома ЦНС 9500/3
* ганглионейробластома ЦНС 9490/3
* эмбриональная опухоль с многослойными розетками - 9478/3\*
* С19МС-альтерация
* не указано иное
* медуллоэпетелиома - 9501/3
* атипическая тертоидная / рабдоидная опухоль - 9508/3
* эмбриональная опухоль ЦНС с признаками рабдоидной опухоли - 8508/3
* эмбриональная опухоль ЦНС, не указано иное - 9473/3

Опухоли черепно-мозговых и параспинальных нервов:

* I степень злокачественности
* шваннома (неврилеммома, невринома) - 9560/0
* клеточная шваннома
* плексиформная шваннома
* меланотическая шваннома - 9560/1

- нейрофиброма - 9540/0

* атипическая нейрофиброма - 9540/0
* плексиформная нейрофиброма - 9550/0
* периневрома - 9571/0
* II, III или IV степень злокачественности
* злокачественная опухоль оболочки периферического нерва (ЗООПН) - 9540/3
* эпителиоидная
* с перинеиральной дифференцировкой

Опухоли из менинготелиальных клеток:

* I степень злокачественности
* менингиома - 9530/0
* менинготелиальная менингиома - 9531/0
* фиброзная менингиома - 9532/0
* микрокистозная менингиома - 9530/0
* псаммоматозная менингиома - 9533/0
* ангиоматозная менингиома - 9534/0
* секреторная менингиома - 9530/0
* метапластическая менингиома - 9530/0
* с обилием лимфоцитов - 9530/0
* II степень злокачественности
* атипическая менингиома - 9539/1
* светлоклеточная менингиома - 9538/1
* хордоидная менингиома - 9538/1
* III степень злокачественности
* анапластическая менингиома - 9530/3
* папиллярная менингиома - 9538/3
* рабдоидная менингиома - 9538/3

Мезенхимальные опухоли оболочек (неменинготелиоматозные):

* I, II или III степень злокачественности
* солитарная фиброзная опухоль твердой мозговой оболочки / геменгиопе- рицитома - 8815/0 /1 /3
* I степень злокачественности
* ангиолипома - 8861/0
* хондрома - 9220/0
* desmoid - type fibromatosis - 8821/1
* гемангиобластома - 9161/1
* гемангиома - 9120/0
* гибернома - 8880/0
* лейомиома - 8890/0
* липома - 8850/0
* миофибробластома - 8825/0
* остеохондрома - 9210/0
* остеома - 9180/0
* рабдомиома - 8900/0
* III степень злокачественности
* эпетелиоидная геменгиоэндотелиома - 9133/3
* ангиосаркома - 9120/3
* хондросаркома - 9220/3
* саркома Юинга - 9364/3
* фибросаркома - 8810/3
* саркома Капоши - 9140/3
* лейомиосаркома - 8890/3
* липосаркома - 8850/3
* остеосаркома - 9180/3
* рабдомиосаркома - 8900/3
* нереференцированная плеоморфная саркома / злокачественная фиброз­ная гистиоцитома - 8830/3

Меланотические образования первичные:

* менингеальный меланоцитоз - 8728/0
* менингеальная меланоцитома - 8728/1
* менингеальная меланома - 8720/3
* менингеальный меланоматоз - 8728/3

Лимфомы:

* диффузная B-крупноклеточная лимфома ЦНС - 9680/3
* иммунодифецит-ассоциированные лимфомы ЦНС
* СПИД-ассоциированная диффузная В-крупноклеточная лимфома
* EBV-позитивная диффузная B-крупноклеточная лимфома
* лимфатоидный гранулематоз - 9766/1
* интраваскулярная B-крупноклеточная лимфома - 9712/3
* low grade B-клеточная лимфома ЦНС
* T-клеточная и NK/T-клеточная лимфома ЦНС
* анапластическая крупноклеточная лимфома
* ALK-позитивная - 9714/3
* ALK-негативная - 9702/3
* MALT лимфома оболочек головного мозга - 9699/3

Гистиоцитозы:

* болезнь Эрдгейм-Честера - 9750/1
* гистиоцитарная саркома - 9755/3
* ювенильная ксантогранулема
* гистиоцитоз Х - 9751/3
* болезнь Розаи - Дорфмана

Герминоклеточные опухоли:

* хориокарцитома - 9100/3
* эмбриональная карцинома - 9070/3
* герминома - 9064/3
* смешанная герминоклеточная опухоль - 9085/3
* тератома
* зрелая - 9080/0
* незрелая - 9080/3
* с злокачественной трансформацией - 9084/3
* опухоль желточного мешка - 9071/3

Опухоли турецкого седла:

* I степень злокачественности
* краниофарингиома - 9350/1
* адамантинозная - 9351/1
* папиллярная - 9352/1
* зернистоклеточная опухоль - 9582/0
* питуицитома - 9432/1
* веретеноклеточная онкоцитома - 8291/0

Следующие сущности, присутствующие в классификации ВОЗ 2007, изъяты из классификации 2016 года:

* глиоматоз головного мозга - 9381/3
* протоплазматическая астроцитома - 9410/3
* фибриллярная астроцитома - 9420/3
* примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET) - 9473/3
* эпендиомбластома - 9392/3
* клеточный вариант эпендимомы

Следующие сущности были введены в классификации ВОЗ от 2016 года: - эпителиоидная глиобластома - 9440/3

* диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль - no IDC-O code
* диффузная глиома среднего мозга, H3K27M-mutant
* эмбриональная опухоль с многослойными розетками - 9478/3
* эпендимома RELA fusion-positive - 9396/3
* медуллобластома - 9475/3

Таким образом, мы видим, что подходы к созданию классификации 2016 г. были осуществлены с учетом молекулярно-генетических исследований, ко­торые, к нашему глубокому сожалению, в настоящий момент можно назвать рутинными далеко не для всех отраслей онкологии.

В современной нейрохирургии для качественного подхода к лечению па­циентов, имеющих опухоли головного и спинного мозга, необходимо реше­ние многих вопросов, один из которых тесным образом связан с созданием от­дельного, самостоятельного направления в патологоанатомической службе. Это остродетерминированное с клиникой направление нейроморфологии, включающее в себя нейроонкоморфологию, а также изучение морфологиче­ских особенностей течения неврологических заболеваний. Никто в настоя­щее время не станет оспаривать постулат о самом точном диагностическом исследовании, к которому относится биопсийное исследование. В настоящее время морфологический метод стал рутинным методом для клиницистов РНПЦ травматологии и ортопедии, а также РНПЦ неврологии и нейрохирур­гии. Однако следует подчеркнуть, что такого рода диагностика требует весьма определенных знаний и навыков. Нужно сказать, что при современном уров­не диагностики работа специалистов различных направлений в медицине требует специально подготовленных кадров. Очевидно, что и в онкологии идет специализация. Однако с полной уверенностью можно сказать, что ни один из специалистов-онкологов не осведомлен столь мало о тонкостях ра­боты коллег смежной специальности, сколько о работе нейрохирурга. Такая же ситуация сложилась и вокруг небольшого количества патологоанатомов, работающих в направлении нейроморфологии.

Дело в том, что работа нейрохирурга сопряжена с манипуляциями в очень ограниченном операционном поле. Зачастую она проходит в жизненно важ­ных зонах. Естественно, количество биопсийного материала очень мало. В настоящее время стремление нейрохирургов, работающих в онкологии, иметь установленный до операции диагноз, привело к развитию стереотак­сической биопсии. Материал, который получает патологоанатом, крайне мал. Он требует серьезных и весьма специфических знаний, поскольку опухоли центральной нервной системы имеют свои и только свои особенности роста, которые ни в коей мере не подчиняются законам онкоморфологии как тако­вой. В подтверждение этого факта мы и обсуждаем новую классификацию опухолей ЦНС, которая, несмотря на всеобще принятый молекулярно-гене­тический подход, резко отличается от остальных узконаправленных в онко­логии. В нашей стране, как и во всех ведущих клиниках мира, распростране­ние получила вышеупомянутая стереотаксическая биопсия. Она незаменима в случаях рентгеночувствительных, химиочувствительных опухолей, а также при необходимости принятия решений о дальнейшей тактике лечения. Это касается высокозлокачественных опухолей, находящихся в сложных для опе­ративного доступа участках головного и спинного мозга [3, 5, 6].

Идеальная для патологоанатома общей практики ножевая биопсия в ней­рохирургии применяется крайне редко. Еще более сложные вопросы реша­ет нейроонкоморфолог при оперативном удалении глиом. Основные слож­ности работы специалиста связаны с тем фактом, что эти опухоли не имеют четких границ роста, а нейрохирург, работая с коагулятором, подвергает термической деформации и тот небольшой биопсийный материал, который достается нейроморфологу для постановки диагноза. Если прибавить к этому наличие различной гистологической картины в разных участках глиаль­ной опухоли, то становится понятной вся сложность предлагаемой работы. В Лету канули те времена, когда квалификация патологоанатома, работающе­го для диагностики в нейрохирургии, определялась только опытным глазом, способным провести распознавание опухоли по одной клетке. В настоящий момент нейроонкоморфологи понимают, что скорость роста опухолей, име­ющих одинаковую гистологическую принадлежность, определяется многими показателями. Пациенты, имеющие опухоли одной и той же степени злокаче­ственности, проживают разное время. Это время стоит дорого, потому что нет ничего более значимого, чем жизнь наших пациентов.

Известен тот факт, что при проведении так называемого срочного иссле­дования ошибки нозологической диагностики в ведущих клиниках мира со­ставляют от 35 до 50% [1, 3]. Поэтому нейрохирург должен понимать, что если он взял материал на гистологическое исследование, то через 10-15 минут он не получит 100%-й точности верификацию опухолевого процесса. Степень до­стоверности ответа будет зависеть от вышеперечисленных факторов, а также, безусловно, от степени подготовленности патологоанатома. Однако следует знать, что такая методика высокоправомочна, несмотря на отсутствие 100%- го результата. Если нейрохирургу надо знать, работает ли он в опухоли или нет, то патологоанатом может дать вполне определенный ответ. Если нейро­хирург хочет узнать степень анаплазии новообразования, то частота ошибоч­ного ответа возрастает, а еще больше она не соответствует истине, если знать необходимо конкретную нозологическую единицу. На этот вопрос наиболее точно ответит обычное рутинное исследование, применяемое в патологиче­ской анатомии. В современной патологической анатомии ответ может быть представлен в течение 3 дней. В тех случаях, когда операция ограничивается открытой биопсией, то от проведения срочного исследования стоит отказать­ся в пользу обычного метода, чтобы не подвергать материал деформации, со­хранив его качество для постоянных препаратов.

При исследовании операционного материала, в отличие от общеонколо­гической практики, в нейрохирургическом стационаре клинический патолог получает очень мелкие кусочки, размером 2-4 мм, взятые ложечкой. Большая часть опухоли уходит в отсос. По этой причине нейроморфологу не прихо­дится описывать глубину инвазии или состояние краев резекции. Главная его задача - максимально точно поставить нозологический диагноз. Если рабо­та специалиста проходит в профильном учреждении, то это накладывает на него обязанности намного более сложные, такие как определение скорости роста опухоли, ее индивидуальные особенности. Для определения таких тон­ких характеристик на помощь современному нейроонкоморфологу пришли молекулярно-генетические и иммуногистохимические методики, главной особенностью которых является определение такого рода характеристик на одном и том же кусочке, так как глиальные опухоли в разных местах одной и той же опухоли могут иметь разные степени злокачественности [6-8].

Огромная ответственность лежит на плечах морфолога. Он не имеет пра­ва на ошибку. Что касается онконейроморфолога, то цена ошибки возраста­ет в разы. Как показывает наш опыт, в нейроонкоморфологической практике должен работать специалист высокой квалификации, получивший строго на­правленную специализацию. Если таковой отсутствует, то материал должен исследоваться в специализированном учреждении. В настоящее время такие условия достаточно легко могут быть выполнены на договорной основе. Чаще всего ошибки происходят из-за слабой подготовки общего патологоанатома, у которого не может быть достаточного опыта для верификации нейрохирурги­ческой патологии, а уж тем более онконейрохирургической.

Для решения столь важного вопроса необходима коллегиальная работа нейрохирурга, врача лучевой диагностики и нейроморфолога. В дальнейшем при необходимости подробное обсуждение проблемы должно проходить со­вместно с химиотерапевтом.

Степень развития науки определяется степенью ее математизации. С этой точки зрения медицина еще долгие годы будет оставаться далеко не самой авангардной наукой. Поэтому коллегиальное решение вопросов - краеуголь­ный камень в решении проблем нейрохирургических пациентов. Не стандар­ты лечения, а врач должен определять тактику лечения пациента.

Литература

1. Мацко, Д.Е. Опухоли центральной нервной системы - взгляд клиническо­го патолога/ Д.Е. Мацко// Практическая онкология. - 2013. - Т. 13, № 3. - С. 135-140.
2. Мацко, Д.Е. Атлас опухолей центральной нервной системы/ Д.Е. Мацко, А.Г. Коршунов - СПб., 1998. - 362 с.
3. Коновалов, А. Н. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия в ле­чении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубин­ной локализации / А. Н. Коновалов, Ю. Ю. Трунин, Л. В. Шишкина // Опухоли головы и шеи. - 2012. - №3.- С. 17-26.
4. Louis, D.N. Reifenberger G et al, The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary/ D.N. Louis, A. Perry // Acta Neuropathol. - 2016. - №131 (6). С. 803-20.
5. Loew, F. Simptomatology and Natural Histologi of Gliomas of the Cerebral Hemispheris / F. Loew, L. Papavero // Wroclaw. - 1998. - Vol. 27, № 9. - Р. 11-37.
6. Prives, C. The p53 in Tiberias / C. Prives, J.J. Manfredi // Review of Sixth International p53 Meeting. Genes & Dev. -1993. - Vol. 7. - P. 525-534.
7. Senger, D. R. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid / D.R. Senger, S. J. Galli, A. M. Dvorak // Cancer. - 2001. - Vol. 47, № 41. - P. 1297-1301.
8. Sumia, A. Inflammatory and Anti-glioma Effects of an Adenovirus Expressing Human Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 3 Ligand (hsFlt3L): Treatment withhsFlt3L Inhibits Intracranial Glioma Progression / A. Sumia // Amer. J. Pathol. - 2004. - Vol. 10, № 6. - Р. 1075- 1091.

УДК 616-009.7

Лихачёв С.А.1, Усова Н.Н.2

1. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
2. Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Патофизиологические механизмы боли

**Резюме.** В статье освещены современные взгляды на патогенетические механизмы острой и хронической боли, указаны основные направления но­вых исследований диагностики и терапии болевых синдромов.

**Введение.** Боль является самой частой жалобой на приеме у специалиста любого профиля. Распространенность болевых синдромов по всему миру воз­растает с каждым годом, и, начиная с 90-х гг. XX в., речь идет о пандемии боли, которая захватила мир.

Согласно данным эпидемиологических исследований Международной ассоциации по изучению боли IASP (International Association for the Study of Pain), различными болевыми синдромами страдают до 64% людей. Среди пожилых, распространенность боли достигает 78%. В США общее число па­циентов с различными видами хронических болевых синдромов достигает 110 миллионов человек среди взрослых, то есть каждый третий в популя­ции. Суммы на терапию данных пациентов составляют 565-635 миллиардов долларов каждый год, что превосходит совокупные затраты на лечение бо­лезней сердца, рака и диабета вместе взятые. Хроническая боль является основной причиной страданий, инвалидности, потери производительности и снижения качества жизни на протяжении всего жизненного цикла. До 55% взрослых и 45% детей испытывали хотя бы один эпизод хронической боли в жизни [16].

В 2010 г. IASP опубликовала Монреальскую Декларацию о том, что доступ к управлению болью является фундаментальным правом каждого человека и хроническая боль имеет свойства отдельной нозологии.

Несмотря на постоянный рост числа анальгезирующих фармацевтических средств, увеличение физиотерапевтических, психотерапевтических методов лечения, развитие хирургии боли, эффективность лечения пациентов, стра­дающих различными видами болевых синдромов, остается очень низкой. Это приводит к частому и неоправданному использованию сильнодействующих и наркотических препаратов, возникновению опасных лекарственных ослож­нений и зависимостей, ставит в трудное положение медиков как перед свои­ми пациентами, так и перед правоохранительными органами, контролирую­щими борьбу с наркоманией.

В связи с этим проблема боли, изучение ее механизмов и разработка но­вых медицинских и организационных стратегий является важнейшей задачей современной медицины.

**Цель исследования.** Анализ современных литературных данных о пато­физиологических механизмах боли.

**История вопроса.** Наиболее популярными являются следующие теории возникновения боли:

1. Биомедицинская модель - интенсивность боли коррелирует с интенсив­ностью повреждения: чем больше выраженность повреждения, тем зна­чительнее ощущение боли.
2. Теория M. Frey - в коже имеются специфические болевые рецепторы, от которых начинаются проводящие пути к головному мозгу.
3. Теория «паттерна или суммации» Goldscheider - любой сенсорный стимул, достигающий определенной интенсивности, может вызывать болевые ощущения. В последующем исследования примерили вторую и третью ги­потезы и подтвердили правильность обеих.
4. Теория входного или воротного контроля боли (Wall, Melzak) - эффектив­ность передачи первичной сенсорной информации и плотность аффе­рентного потока зависят от модулирующих влияний интернейронов, на­ходящихся в желатинозной субстанции спинного мозга. На основе данной теории разработаны многие методики нейрохирургического лечения бо­левых синдромов [56].
5. Теория «нейроматрикса» - многоплановое переживание боли связано с характерными паттернами нервных импульсов, производимыми широко распространенной нейронной сетью, которая образует нейроматрикс. Хотя нейроматрикс генетически детерминирован, он модифицируется благодаря сенсорному опыту и обучению. Циркуляция нервных импульсов в нейроматриксе может начинаться как в ответ на внешнюю стимуляцию, так и в ответ на центральные эндогенные влияния, независимо от перифе­рической стимуляции.
6. Биопсихосоциальная модель - различия в выраженности расстройства (которое включает его тяжесть, продолжительность и последствия для индивидуума) объясняются взаимоотношениями между биологическими изменениями, психологическим состоянием и социокультурной средой. Все эти переменные формируют восприятие и реакцию индивидуума на боль [5].

**Определение и классификация боли.** Международная ассоциация по изучению боли дает ее определение как «неприятное сенсорное и эмоцио­нальное переживание, связанное с существующим или возможным повреж­дением ткани или описываемое в терминах такого повреждения».

В глобальном смысле выделяют два вида боли - физиологическая и па­тологическая. При этом физиологическая боль всегда зависит от времени и силы воздействия на ноцицепторы и быстро проходит при прекращении их раздражения. Патологическая боль имеет различную степень автономности от раздражения болевых рецепторов и определяется функционированием центральных структур, для нее характерно спонтанное развитие.

Для клинициста более привычным является разделение боли на острую и хроническую. Острая боль связана с непосредственным повреждением тканей либо органов, длительность которой определятся временем их вос­становления. Острую боль в свою очередь разделяют на поверхностную, глу­бокую, висцеральную и отраженную [1]. Хроническая боль определяется экс­пертами IASP как «боль, которая продолжается сверхнормального периода заживления» и большинством авторов определяется срок свыше 3 месяцев. Ввиду совершенно иного патогенеза хроническую боль часто выделяют как отдельную нозологию, не связанную с изначальной ноцицептивной стимуля­цией и нуждающуюся в специфической патогенетической терапии.

На основании патофизиологических механизмов развития выделяют сле­дующие виды боли: ноцицептивная, нейропатическая и дисфункциональ­ная [5]. Ноцицептивная боль возникает при действии повреждающего агента на периферические болевые рецепторы, например, при воспалении, мышеч­ном спазме, ожогах, травмах, артралгиях. Под нейропатической понимают боль, возникающую вследствие прямого повреждения или болезни соматосен­сорной системы, например, при полиневропатии, постгерпетической неврал­гии, постинсультной боли, тригеминальной невралгии. Для данного вида боли характерны различные сенсорные феномены: парестезия, дизестезия, неврал­гия, гиперестезия, аллодиния, гипералгезия, пароксизмальный характер.

Еще одним видом патологической боли называют дисфункциональную, которая возникает при отсутствии активации ноцицепторов и без видимого

органического поражения, в том числе и нервной системы, что обусловлено изменением функционального состояния частей нервной системы, участвую­щих в контроле боли. На первое место в ее патогенезе выдвигаются психоло­гические, социальные факторы и эмоциональный стресс [5].

**Общие механизмы боли.** Основные уровни формирования болевого синдрома включают:

1. трансдукцию - повреждающее воздействие, вызывающее электрическую активацию свободных нервных окончаний афферентных аксонов, распо­ложенных в тканях (т.е. формирование первичного ноцицептивного им­пульса);
2. трансмиссию - передачу ноцицептивных импульсов по афферентным во­локнам из зоны повреждения в спинной мозг;
3. модуляцию - изменение ноцицептивной импульсации по пути проведе­ния, например, подавление интернейронами второй пластины задних рогов спинного мозга, высвобождения нейротрансмиттеров из ноцицеп­тивных нейронов;
4. перцепцию - обработку ноцицептивной информации в коре головного мозга, формирование ощущений, эмоционально-аффективных и поведен­ческих аспектов боли.

В общей структуре боли выделяют пять основных компонентов: перцеп­туальный, эмоционально-аффективный, вегетативный, двигательный, когни­тивный.

Выделяют несколько видов периферических ноцицептивных нейронов, участвующих в формировании первичного болевого импульса, в соответ­ствии с морфологическими и электрофизиологическими свойствами их от­ростков [8]:

1. Нейроны типа Аб, которые обеспечивают первичное болевое ощуще­ние и участвуют в развитии острой боли. Они являются миелинизиро­ванными и быстро передают стимулы. I подтип Аб-ноцицепторов воз­буждается при сильном нагревании и нечувствителен к капсаицину. II подтип Аб-ноцицепторов активируется при умеренном нагревании и чувствителен к капсиицину, а также избирательно активирует рецепто­ры TRPV1.
2. Нейроны типа С немиелинизированы, обладают низкой скоростью про­ведения возбуждения и реализуют вторичный компонент боли. Среди ноцицепторов С типа выделяют пептидергические нейроны, находящи­еся преимущественно в дерме, которые продуцируют субстанцию Р и кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP), а также экспрессируют ти- розинкиназу А (Trk A). Второй вид подобных нейронов несет на мембране преимущественно пуринергические рецепторы Р2Х.

Нервная система и кожа синергично связаны для обеспечения экстеро- цептивных функций. Вся поверхность кожи представляет обширный полимо- дальный экстерорецептор, обладающий ноцицептивными свойствами.

В механизмах болевой чувствительности важную роль играют перифери­ческие рецепторы и каналы следующих типов [8]:

1. TRP (transient receptor potential) представляют собой суперсемейство не­специфических катионных каналов, проницаемых для ионов натрия и калия. Наиболее важную роль в болевой перцепции играет ванилоидное подсемейство этих рецепторов (TRPV 1-4) [8, 71].
2. Полимодальные калиевые каналы TREK-1 экспрессируются в малых нейро­нах спинномозгового узла.
3. Водород-чувствительные катионные каналы (ASIC), прямыми лигандами которых являются протоны, например, при тканевом ацидозе.
4. Пуринергические рецепторы (Р2Х3 и Р2Х2/3) активируются АТФ в ке- ратиноцитах, вызывая прямое возбуждение ноцицепторов, или имеют длительный модулирующий эффект. Нарушение равновесия в активации пуринергической системы является причиной сопутствующих дистрофи­ческих изменений в коже и перманентного повышения чувствительности ноцицепторов, что приводит к формированию периферической сенсити- зации при хроническом болевом синдроме [28].
5. Рецепторы Mrgpr (Mas-related G protein-coupled receptor) включают 50 про­теинов и экспрессируются различными субпопуляциями чувствительных нейронов, располагаясь наиболее близко к поверхности кожи [51].
6. Потенциал-зависимые натриевые каналы играют существенную роль в ге­нерации и проведении потенциалов действия, на сегодня известны 9 их изоформ (Nav 1.1-1.9). Их избыточная экспрессия возникает при повреж­дении периферических нейронов и является одним из механизмов пери­ферической нейропатической боли, например, при постгерпетической невралгии и сахарном диабете [5].

Спинальный уровень ноцицептивной системы располагается в сером ве­ществе заднего рога спинного мозга, где волокна С-типа переключаются во II слое пластины Рекседа, а нейроны А-типа формируют контакты как в по­верхностных, так и в глубоких ее слоях [8]. Нисходящие антиноцицептивные влияния угнетают активность С-положительных интернейронов заднего рога и уменьшают развитие центральной сенситизации.

Выделяют две восходящие ноцицептивные системы [1]:

1. латеральная (неоспиноталамический, неотригеминоталамический, задне­столбовой, спиноцервикальный пути) - обеспечивает передачу информации на ядра таламуса и отвечает за сенсорно-дискриминативные аспекты боли;
2. медиальная (палеоспиноталамический, палеотригеминоталамический, мультисинаптические проприоспинальные пути) - участвуют в формиро­вании аффективных и поведенческих характеристик боли.

Важными структурами ноцицептивной системы, отвечающими за форми­рование хронического болевого синдрома, являются ее супраспинальные элементы: корковые структуры мозга, ядра таламуса, миндалевидный ком­плекс, гипоталамус, базальные ядра, центральное серое вещество, латераль­ная вентромедиальная область ствола.

Ретикулярная формация ствола интегрирует восходящие ноцицептивные сигналы и обеспечивает их передачу в высшие отделы, играя роль в нейроэндо­кринных и эмоционально-аффективных проявлениях болевых синдромов [1].

Следующим важным центром ноцицепции является таламус, который мож­но условно разделить на три ядерных комплекса. Вентробазальный комплекс обеспечивает точную информацию о локализации боли, ее пространственную соотнесенность и сенсорно-дискриминативный анализ. Задняя группа ядер частично отвечает за информацию о локализации боли и частично формирует ее аффективный компонент. Медиальные и интраламинарные ядра осущест­вляют оценку интенсивности болевых стимулов [1, 5]. Ядра миндалины фор­мируют аффективно-эмоциональный ответ при острой боли, а также отвечают за трансформацию эмоциональной и когнитивной сферы при хроническом болевом синдроме [1, 16].

Высшими отделами ноцицептивной системы считаются следующие участ­ки коры полушарий: передняя часть поясной извилины, первичная (S1) и вторичная (S2) соматосенсорные области теменной доли, кора островка и префронтальной зоны. Первичное и вторичное корковое восприятие осу­ществляется корой теменной доли [16]. Поясная извилина и кора остров­ка отвечают за формирование осознанной когнитивной и эмоциональной оценки болевых ощущений, трансформацию внимания [1, 16]. При развитии хронического болевого синдрома активность этих участков коры в ответ на ноцицептивную стимуляцию угнетается и активируются префронтальные об­ласти коры через спиногипоталамические, спинобрахиальные и спинорети­кулярные пути, возникает перевозбуждение коры островка и нейронов мин­далевидного комплекса, которые наиболее сильно вовлекаются в процессы центральной сенситизации. В префронтальной области коры у пациентов с хроническим болевым синдромом уменьшается число нейронов и прогресси­руют нейродегенеративные процессы в связи со стимуляцией эксайтотоксич- ности и апоптоза. В этих процессах задействованы метаботропные глутамат­ные NMDA-рецепторы, которые участвуют в процессах памяти, долгосрочной потенциации и депрессии, лежащих в основе когнитивных функций, а также формировании хронического болевого синдрома [50]. Через них реализуется универсальность и общность биохимических механизмов ноцицепции, ней­родегенерации и апоптоза.

Дуализм восприятия боли анатомически и физиологически обусловлен существованием антиноцицептивной системы, влияние которой уменьшает болевые ощущения.

Периферическое звено антиноцицептивной системы представлено ре­цепторами следующих типов:

1. Опиоидные рецепторы 6 типов (ц, б, к, о, е и orphanin) экспрессируются в нейронах центральной и периферической нервной системы, нейроэндо­кринных клетках (аденогипофиз, надпочечники), клетки иммунной систе­мы и эпидермиса. Через G-белки они угнетают аденилатциклазу, уменьшая концентрацию цАМФ в плазме со снижением проницаемости мембраны к ионам кальция и угнетением выброса альгологенных нейротрасмиттеров, например, субстанции Р, а также повышают проницаемость калиевых ка­налов постсинаптической мембраны и вызывают гиперполяризацию ней­ронов [67].
2. а2-адренорецепторы (три субтипа А, В, С) также действуют через ингиби­торные G-белки в синергизме с опиоидными рецепторами.
3. Каннабиноидные рецепторы (СВ1 и СВ2) являются G-белок-связывающими протеинами, экспрессируясь в центральной и периферической нервной системе, а также внутренних органах [63].

Нисходящая центральная противоболевая система определяет систему «обратной связи», в которую входят:

* околоводопроводное (центральное) серое вещество и ядра шва ствола и среднего мозга (влияют на уровень заднего рога через серотониновую медиацию);
* ядра ретикулярной формации ствола (крупноклеточное ядро продолгова­того мозга), которая обеспечивает трансляцию противоболевых импуль­сов не только в область заднерогового аппарата, но и в боковой, и перед­ние рога, что имеет существенное значение в моторных и вегетативных ответах на боль [1].

Эта система через механизм стволовых on- и off-клеток в значительной степени модулирует боль. Такие факторы, как тревога, страх, депрессия, ка- тастрофизация, инсомния, ожирение, социальная дезадаптация, усиливают активность on-клеток и открывают ворота боли на церебральном уровне. По­зитивные эмоции, успех, регулярная физическая активность, социальная под­держка активируют off-клетки и уменьшают болевые ощущения [5].

Также существует восходящая система диффузного ноцицептивного ин­гибирующего контроля, которая стимулируется периферическими болевыми стимулами и осуществляет уменьшение боли в ответ на другую боль.

Норадренергическая антиноцицептивная система начинается в голубом месте моста и реализует свое влияние через задние рога спинного мозга. Определена гипоталамоспинальная противоболевая система, которая начи­нается в паравентрикулярном и медиальном преоптическом ядрах гипотала­муса. Работа антиноцицептивной системы напрямую зависит и реализуется только при наличии болевой стимуляции. Ослабление ее функционирования определяет развитие центральной сенситизации и хронического болевого синдрома [1, 5].

**Патофизиология патологической боли.** В основе невропатической боли лежат периферические и центральные механизмы [19]. К периферическим влияниям относят следующие:

* прямая стимуляция нейронов;
* спонтанная эктопическая активность;
* периферическая сенситизация - процесс уменьшения порога активации ноцицепторов на фоне повреждения или воспаления нерва либо окружа­ющих его тканей;
* симпатически поддерживаемая боль - активация симпатической нервной системы с секрецией норадреналина и раздражением ноцицепторов.

К центральным механизмам нейропатической боли относят:

* центральная сенситизация - гипервозбудимость центральных сенсорных нейронов после прекращения действия периферических болевых стиму­лов, что приводит к восприятию неболевых стимулов в виде боли - алло­динии;
* деафферентация - растормаживание нейронов и усиление передачи сиг­налов на вышележащие уровни ЦНС при повреждении какой-либо части сенсорного пути;
* дизингибиция - недостаточность нисходящих антиноцицептивных влия­ний;
* феномен wind-up, или взвинчивания, - постепенное возрастание потенци­ала действия при стимуляции серией идентичных стимулов.

При сенситизации включается каскад гуморальных реакций системной продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, в частности, повы­шение продукции IL-ie эндотелиоцитами сосудов головного и спинного мозга вызывает активацию клеток микроглии, активно участвующих в патогенезе нейропатической боли. В ткани мозга повышается концентрация PgE2 - факто­ра, стимулирующего синаптическую передачу возбуждения в области заднего рога. Во время генерирования центральной сенситизации в нейронах заднего рога повышается экспрессия субъединиц рецепторов глутамата (NR1, NR2A, GluR1, mGluR1, mGluR5), других рецепторных протеинов (NK1, EP, trkB, IL-1R), мессенджеров (NO, CO), ферментов (nNOS, iNOS, COX-1, COX-2), протеинкиназ (PKR2, PKC3, PKG, CaMKII, ERK1, ERK2, p38 MAPK, Src), факторов транскрипции (CREB, Fos). При этом наблюдается снижение экспрессии теми же клетками опиоидных рецепторов ц, б, к, рецепторов ГАМК А и ГАМК В, рецептора кан­набиноидов СВ1 [6]. Центральная сенситизация генерируется на фоне пери­ферической, о чем свидетельствует повышение в ноцицепторах экспрессии BDNF и субстанции Р, которые в норме продуцируются только центральными отростками [48]. Многие из указанных звеньев характерны для механизмов формирования длительной потенциации гиппокампа и нейропластичности.

Среди гуморальных факторов развития хронического болевого синдрома выделяют фактор роста нервов (NGF), который является универсальным меди­атором «нефизиологической» боли [14]. При воспалении NGF продуцируется не только клетками эпителиальных тканей (кератиноцитами, эндотелиоцитами), но и тучными клетками, макрофагами, активированными нейролеммоцитами. Механизмы активации экспрессии NGF в этих клетках включают действие IL-ie, TNFa, PDGF, TGFe [37]. Фактор роста нервов инициирует сенситизацию ноцицеп- торов, вызывая спраутинг периферических терминалей TrkA-положительных нейронов спинномозгового узла [47]. С помощью данного механизма NGF уча­ствует в поддержании чрезмерной активности нейронов после их деафферен- тации (нейроны задних рогов) или повреждении периферического аппарата генерирования и проведения нервных импульсов, что обусловлено необхо­димостью инициации и поддержания пластического процесса. NGF-зависимое повышение функции является своеобразной защитной реакцией организма перед системой апоптоитической элиминации нефункционирующих клеток.

Одним из важнейших центральных нейротрофических факторов нерв­ной системы, участвующих в модуляции боли, является BDNF (Brain-derived neurotrophic factor). Рядом авторов была показана его экспрессия в задних рогах спинного мозга с последующим антероградным транспортом в цен­тральные терминали при ответе на воспалительную или нейропатическую боль [38]. BDNF участвует в центральной модуляции боли через активацию постсинаптических Trk B-рецепторов, которые являются ведущими в реализа­ции каскада центральной сенситизации [69].

Нейротрофин-4 (NT-4) в норме продуцируют нейроны симпатических уз­лов, большинство нервных клеток спинномозговых узлов, заднего и передне­го рогов спинного мозга, тоже, возможно, участвуют в механизмах перифери­ческой сенситизации [47].

**Роль центральной сенситизации в формировании хронической боли.** В настоящее время понятию «центральная сенситизация» придается более широкое значение, чем просто одному из патогенетических механизмов хро­нического болевого синдрома [70, 72].

В 2000 г. профессор М. Yunus использовал новый термин «синдромы цен­тральной сенситизации» (CSS - Central Sensitivity Syndromes), чтобы класси­фицировать группу патологических состояний, имеющих общие механизмы патогенеза и схожие клинические проявления [18].

К данным синдромам относят: фибромиалгию; синдром раздраженного ки­шечника [64]; множественную химическую чувствительность; синдром хрони­ческой усталости [33]; синдром раздраженной гортани [11]; миофасциальный болевой синдром; региональный болевой синдром мягких тканей; головную боль напряжения; мигрень [22]; синдром беспокойных ног [68]; перио-диче- ские движения ног во сне; хронические тазовые боли [46]; дисфункция височ­но-нижнечелюстного сустава [30]; непереносимость ортостатической нагруз­ки [49]; синдром некардиогенной боли в грудной клетке (синдром Костена) [27]; женский уретральный синдром; первичная дисменорея; интерстици­альный цистит [46]; посттравматическое стрессовое расстройство; функцио­нальная боль в животе; некоторые виды хронической боли в спине [65] и при остеоартрите [35]; синдром Элерса - Данло [24].

Этиология синдрома центральной сенситизации точно неизвестна. К фак­торам риска относят генетическую предрасположенность, инфекции, воспа­ление, нарушение сна [66], стресс и депрессию [44], экзогенные воздействия, дисфункцию вегетативной нервной системы, нарушение нейроиммуноэндо- кринной регуляции, оксидантный стресс и развитие митохондриальной дис­функции [55].

Несмотря на кажущуюся гетерогенность, данные синдромы имеют ряд общих клинических черт [70]: подверженность заболеванию лиц преимуще­ственно женского пола; болевые ощущения; усталость в течение дня; рас­стройство сна; общая гиперальгезия; отсутствие макро- и микроскопических изменений в периферических тканях; когнитивные нарушения [62].

В основе патогенеза центральной сенситизации лежит стойкая деполяри­зация мембран нейронов. Основным возбуждающим нейротрансмиттером в первичных афферентах является глутамат. Глутаматные рецепторы разде­ляют на два больших типа: рецепторы амино-3-гидрокси-5-метилсоксазол-4- пропионовой кислоты (AMPA) и ^метил^-аспартат рецепторы (NMDA). При физиологической ноцицепции активируются постсинаптические глутамат­ные AMPA-рецепторы, которые вызывают быструю деполяризацию мембран нейронов заднего рога и при превышении порога возбуждения генерируют потенциал действия. При этом NMDA-рецепторы, связанные с кальциевы­ми каналами клеточных мембран, находятся в неактивном состоянии из-за блокировки канала ионом магния. В случае поражения периферического нерва процессы поляризации и деполяризации клеточных мембран претер­певают глубокие изменения. Субстанция Р, находящаяся вместе с глутаматом в центральных терминалях первичных афферентов, при поражении нерва выделяется и активирует нейрокинин-1-рецепторы, в результате чего увели­чивается время деполяризации и возрастает внутриклеточная концентрация ионов кальция. Этот процесс активирует протеинкиназу С, которая фосфори­лирует белковые фрагменты NMDA-рецепторов, а эти белки в свою очередь связываются с ионами магния и открывают каналы, по которым кальций на­чинает активно поступать внутрь клетки, повышая возбудимость мембраны с развитием стойкой деполяризации. Кроме того, ионы кальция, поступая в клетку, активируют внутриклеточные ферменты, в том числе нитроксидсинта- зы, что вызывает синтез оксида азота (NO). Оксид азота играет роль свободно диффундирующего нейротрансмиттера, который является «объемным» мес­сенджером и резко усиливает болевую передачу. Именно с нейротрансмит­терными функциями оксида азота связывают феномен «взвинчивания» (wind­up), который характеризуется резким увеличением амплитуды потенциалов действия на мембране чувствительных нейронов заднего рога спинного моз­га при их повторной ноцицептивной стимуляции [1]. Указанные механизмы приводят к появлению болевых ощущений при активации низкопороговых механорецепторов неболевыми стимулами и возникновению аллодинии (ди­намической гипералгезии), которая является важным признаком централь­ной сенситизации [70].

Также для центральной сенситизации характерно: появление зоны вто­ричной гипералгезии; усиление ответа на надпороговые раздражения и по­явление ответа на подпороговое раздражение. Это связано с нарушением механизмов, обеспечивающих центральные тормозные влияния. Угнетают­ся нисходящие серотонин- и норадренергические влияния (серотонин дей­ствует на 5НТ-рецепторы, а адренергические влияния осуществляются че­рез спинальные а2-рецепторы), которые тормозят выделение субстанции Р из центральных терминалей первичных афферентов. Также развивается спраутинг центральных отростков А-волокон во II слой пластины Рекседа заднего рога спинного мозга и передача неболевой импульсации на ноци­цептивные С-волокна. Этот механизм тоже является анатомическим суб­стратом аллодинии.

При центральной сенситизации возникает феномен переключения фено­типа. Под влиянием NGF при разобщении центрального и периферического отростка нерва происходит нарушение дифференциации шванновских кле­ток Ав—волокон, и они вместо миелина начинают синтезировать нейропеп­тиды, такие как субстанция Р и CGRP, которые в норме встречаются только в первичных афферентах С- и Аб-волокон. В результате подобных измене­ний фенотипических свойств стимуляция низкопороговых механорецепто­ров, связанных с Ab-волокнами, может вызывать выделение субстанции Р и гипервозбудимость нейронов заднего рога спинного мозга. К важным меха­низмам центральной сенситизации относят активацию глиальных клеток [72].

Чрезмерное выделение нейромедиаторов и их внесинаптическое распро­странение обусловливает развитие вегетативно-трофических расстройств, которые характерны для повреждений периферических нервов.

Пациенты, страдающие синдромом центральной сенситизации, часто име­ют длительный анамнез общения с различными специалистами, причем три­виальные методы лечения у данной категории лиц обычно не работают, ввиду того, что в этом случае боль становится изолированной нозологической еди­ницей и требует особого внимания. Лечение боли в таком случае должно про­водиться специалистом-альгологом с привлечением мультидисциплинарной бригады, что широко используется в США и странах Западной Европы. Однако до настоящего времени не разработаны четкие диагностические критерии и подходы к терапии синдрома центральной сенситизации [5].

**Нейровоспаление и боль.** Важное значение в развитии острой и особенно хронической боли имеет нейроиммунное воспаление, которое провоцирует развитие периферической и центральной сенситизации и других патофизио­логических механизмов [34].

Механизмы нейровоспаления напрямую играют роль в формировании острого и хронического болевого синдрома [41]. В основе воспаления нерв­ной системы при боли лежит активация микроглии, которая вырабатывает ряд веществ:

* ростовые факторы (NGF, FGF, BDNF, NT-3, 4, 5);
* матриксные металлопротеиназы (MMP-2, 3, 9), которые вызывают эмигра­цию лейкоцитов и деструкцию тканей;
* провоспалительные цитокины (IL-1, TNF, IL-6, INF-y);
* противовоспалительные цитокины (IL-10, IL-4, TGF-в);
* цитотоксические факторы (свободные радикалы, супероксид, NO, iNOS, эй­козаноиды, гистамин, глутамат, предшественник амилоида, факторы ком­племента С1, 3, 4) [15].

Под действием патологических агентов меняется структура филаментов актина астроцитов, что приводит к закреплению патологических нейрональ­ных сетей и хронизации болевого синдрома [36]. Иммуноциты, кератиноциты, раковые и стволовые клетки выделяют факторы нейровоспаления и играют самостоятельную роль в процессах периферической и центральной сенсити- зации [42]. Показана связь агентов нейровоспаления через МАРК-киназную систему при формировании болевого синдрома [39].

**Боль и нейропластичность.** Было показано, что боль наравне с депрес­сией стимулирует процессы нейропластичности в центральной нервной си­стеме [54]. Ряд авторов говорит о том, что центральная сенситизация является патологической формой нейропластичности и опосредуется с помощью BDNF и микроРНК, которые рассматриваются как будущие терапевтические воз­можности [34, 61]. Согласно некоторым воззрениям, хроническая боль пред­ставляет собой «устойчивую память о прошлой боли, которая не может быть забыта» [54]. Указывают на то, что нейропатическая боль вызывает депрессию и нейрогенез в гиппокампе через экспрессию рецепторов к TNF [23]. Отмече­но повышение уровня BDNF и TNF при синдроме центральной сенситизации, которые рассматриваются как возможные механизмы перехода острой боли в хроническую [57]. Под влиянием активных форм кислорода при хрониче­ском болевом синдроме увеличивается возбудимость нейронов миндалины и перемоделируются нейрональные сети, что связывают с нестабильностью серотониновых рецепторов, при этом формируются типичные паттерны боле­вого поведения [17, 43].

**Генетические факторы и боль.** Все шире проводятся исследования ге­нетических факторов возникновения болевых синдромов. На данный момент больше всего изучены мутации структурных генов ионных каналов, которые принимают участие в трансдукции, трансмиссии и модуляции ноцицептивно­го сигнала. Эту категорию заболеваний называют болевыми каналопатиями и в нее относят изменения TRP-каналов, натриевых каналов, пуринергических рецепторов и другие [20].

**Микробиом и механизмы боли.** В настоящее время все шире обсужда­ется наличие так называемого метагенома, который представляет собой сово­купность генов человека и населяющих организм микроорганизмов (микро­биом), которые прямо или опосредованно влияют на биохимические, сигналь­ные и поведенческие реакции. Появились исследования, изучающие влияние микробиома человека и его особенностей на развитие нейродегенеративных заболеваний [9]. Говорят о совокупности микробиоты кишечника и головного мозга [53]. Опубликованы работы о влиянии микробиоты на опиоидную устой­чивость [13], хронические тазовые боли [12], синдром хронической усталости [32] и раздраженного кишечника [52]. Данное направление исследований и терапевтических стратегий при хронических болевых синдромах видится перспективным.

**Психологические факторы боли.** Необходимо упомянуть о психологиче­ских аспектах формирования хронического болевого синдрома, которые игра­ют важную роль в развитии данного патологического состояния. Так, отмечена однозначная связь между депрессией [38], тревогой, страхом [3], отдельными чертами личности, например катастрофизацией и характерными копинг-стра- тегиями [5], которые обусловливают формирование хронического болевого синдрома [4]. Так, в 1996 г. Gatchel предложил концепцию перехода острой боли в хроническую на основании психологических и социоэкономических факторов [31].

**Методы исследования боли.** Сложностью в исследовании болевых син­дромов является их выраженный субъективизм, полиморфизм и множество факторов, определяющих интенсивность и характер болевых ощущений. К методикам исследования боли относят:

1. Опросники: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), многомерная оценка боли (Мак-Гилловский болевой опросник), опросники качества жизни, во­просник для выявления нейропатической боли DN4, опросник PainDetect, Central Sensitization Inventory (CSI) [21].
2. Электрометрическая методика.
3. Альгометрия.
4. Манжеточный тест, или проба Труссо-Бонсдорфа.
5. Соматосенсорные вызванные потенциалы: изучение условной негативной волны, ноцицептивный флексорный рефлекс, экстероцептивная супрес­сия произвольной мышечной активности [1, 5]
6. Лазерные вызванные потенциалы [40].
7. Тепловые вызванные потенциалы.
8. Количественное сенсорное тестирование (Quantitative Sensory Testing).
9. Исследование реактивности вегетативной нервной системы. Изменения вегетативной нервной системы можно регистрировать с помощью анали­за вариабельности сердечного ритма [49].
10. Нейровизуализационные методики: магнитно-резонансная томогра­фия (МРТ), функциональная МРТ, протонная МР-спектроскопия, МР- трактография, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмис­сионная томография, региональный церебральный кровоток и другие.

При проведении позитронно-эмиссионной томографии у пожилых паци­ентов с нейродегенеративными заболеваниями и хроническими болевыми синдромами показана гипоперфузия в правой медиальной теменной доли, передних отделах мозолистого тела, передней поясной извилине, первич­ных сенсорных областях, что указывало на участие механизмов центральной сенситизации в развитии болевого синдрома [62]. Анализ нейровизуализаци- онных исследований в рамках синдрома центральной сенситизации показал разрозненность полученных данных и необходимость дальнейших хорошо спланированных изысканий [45, 73].

Возможно использование нестандартных методик изучения болевого син­дрома. Так, при фибромиалгии применена транскраниальная доплерография как метод объективизации изменений мозгового кровотока при центральной сенситизации [60].

**Лечение болевых синдромов.** Лечение боли в настоящее время явля­ется наиболее актуальной проблемой медицины, сложность которой заклю­чается в том, что необходима разработка и внедрение междисциплинарного подхода для пациентов с болевыми синдромами. Альгология как наука о боли признана в США самостоятельной медицинской специальностью, и три аме­риканские ассоциации проводят сертификацию врачей по боли. В Америке создано свыше 2000 клиник и центров по изучению и лечению боли, в кото­рых работают врачи различных специальностей. К сожалению, до настоящего времени данная проблема в Республике Беларусь далека от своего решения.

В зависимости от точек приложения действия агентов выделяют следую­щие консервативные методы лечения:

1. Болевые рецепторы (ноцицепторы) - нестероидные противовоспалитель­ные препараты (НПВС), местные анестетики.
2. Периферические нервы и ганглии задних корешков спинного мозга - местные анестетики, селективные нейрональные активаторы калиевых каналов, антагонисты NMDA-рецепторов (непрямой антагонист NMDA- рецепторов - катадолон, сернокислая магнезия, прямые - кетамин, аман­тадин).
3. Спинной мозг (задние рога, восходящие пути) - селективные нейрональ­ные активаторы калиевых каналов, антагонисты NMDA-рецепторов, мио­релаксанты, опиоиды;
4. Головной мозг (продолговатый мозг, гипоталамус, таламус, кора) - опио­иды.

В лечении невропатической боли применяют:

* 1-я ступень - трициклические антидепрессанты;
* 2-я ступень - + карбамазепин, габапентин, местно - капсаицин, местные анестетики, чрескожная элекронейростимуляция;
* 3-я ступень - слабые опиоиды внутрь, инфузия фентанила;
* 4-я ступень - сильнодействующие опиоиды кратковременно, затем инва­зивные методы лечения: интратекальное введение опиоидов, стимуляция спинного мозга, нейрохирургические операции.

Новыми стратегиями терапии синдромов центральной сенситизации яв­ляются 2б-лиганды и селективные ингибиторы захвата норэпинефрина-серо- тонина. Также к ним относят селективные ингибиторы обратного захвата но- рэпинефина и дофамина, антагонисты субстанции Р, агонисты опиоидных [74] и каннабиноидных рецепторов [53]. При комплексном регионарном болевом синдроме ведутся исследования по применению инфликсимаба, который представляет моноклональные химерические антитела к фактору некроза опухолей а (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) [25], ингибиторы NGF (та- незумаб), ингибиторы IL1 (хондропротекторы) [5].

В лечении боли широко используются нейрохирургические методики, ко­личество которых с каждым годом увеличивается. Применяются вмешатель­ства с интраоперационным мониторингом различного уровня сложности. Оперативное лечение боли представляет целую отрасль в нейрохирургии.

Кроме лекарственного и хирургического лечения существует необходи­мость психотерапии для лечения болевых синдромов, особенно связанных с центральной сенситизацией [58]. Реабилитация пациентов с болевыми син­дромами также требует разработки особых подходов ввиду стимуляции пато­логической пластичности при активной физической нагрузке.

**Заключение.** Боль является наиболее актуальной и труднорешаемой про­блемой современной медицины. Изучение патогенеза, разработка диагности­ческих критериев, терапевтических подходов и организационных мероприя­тий при синдроме центральной сенситизации как основного вида нейропа­тической и дисфункциональной боли позволит ближе подойти к устранению данной проблемы.

Литература

1. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А.М.Вейна. - Москва: «МЕДпресс-информ», 2001. - 368 с.
2. Вейн, А.М. Депрессии в неврологической практике / А.М. Вейн, Т.Г. Возне­сенская, В.Л. Голубев. - Москва, 2007. - 198 с.
3. Воробьева, О.В. Тревожные расстройства в неврологической практике / О.В. Воробьева // РМЖ. Неврология. Психиатрия. - 2007. - №24. - С. 1820-1824.
4. Голубев, В.Л. Психосоциальные факторы, гендер и боль / В.Л. Голубев, А.Б. Данилов, А.М. Вейн // Журн.неврол. и психиатр. - 2004. - Т.104(11). - С. 70-73.
5. Данилов, А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Дани­лов, Ал.Б. Данилов. - Москва: «АММ ПРЕСС» «РЕАВИЗ»; 2016. - 636 с.
6. Давыдов, О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигена­зы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома / О.С. Давыдов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2016. - №8(2). - С. 10-16.
7. Лечение острых и хронических болевых синдромов: Учебное пособие/ под ред. А.Б. Данилова. - Самара: «РЕАВИЗ»; 2013. - 412 с.
8. Цымбалюк, В.И. Спинной мозг. Элегия надежды / В.И. Цымбалюк,
   1. Медведев. - Винница: Нова книга, 2010. - 944 с.
9. Шендеров, Б.А. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания / Б.А.Шендеров [et al.] // Неврол. - 2016. - Спецвып. 1. - P. 7-14.
10. Ablin, J.N . Fibromyalgia syndrome-novel therapeutic targets / J.N.Ablin, D.Buskila / Maturitas. - 2013. - Vol. 75(4). - P. 335-340.
11. Ando, A. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control / G. Ando [et al.] / Thorax. - 2016. - Vol. 71(4). - P. 323-329.
12. Arora, H.C. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / H.C. Arora, C. Eng, D.A. Shoskes // Ann Transl Med. - 2017. - Vol. 5(2). -P. 30-40.
13. Banerjee, S. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation / S.Banerjee [et al.] // Mucosal Immunol. - 2016. - Vol. 9(6). - P. 1418-1428.
14. Bannwarth, B Targeting nerve growth factor (NGF) for pain management: what does the future hold for NGF antagonists? / B.Bannwarth, M.Kostine // Drugs. - 2014. - Vol. 74(6). - P. 619-626.
15. Benatti, C. Disease-Induced Neuroinflammation and Depression / C.Benatti [et al.] // CNS Neurol Disord Drug Targets. - 2016. - Vol. 15(4). - P. 414-433.
16. Benzon, H. Practical Management of Pain E-Book / H.Benzon [et al.]. - New York: «Elsevier Health Sciences»; 2013. - 1144 р.
17. Boadas-Vaello, P. Neuroplasticity of ascending and descending pathways after somatosensory system injury: reviewing knowledge to identify neuropathic pain therapeutic targets / P.Boadas-Vaello [et al.] // Spinal Cord. - 2016. - Vol. 54(5). - P. 330-340.
18. Bourke, J.H. The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation / J.H.Bourke, R.M.Langford, P.D.White / J Psychosom Res. - 2015. - Vol. 78(3). - P. 228-236.
19. Costigan, M. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage / M.Costigan, J.Scholz, C.J.Woolf // Annu Rev Neurosci. - 2009. - Vol. 32. - P. 1-32.
20. Cregg, R. Pain channelopathies / R.Cregg [et al.] // J Psysiol. - 2010. - Vol. 588(11). - P. 1897-1904.
21. Cuesta-Vargas, A.I. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory / A.I.Cuesta-Vargas [et al.] // Springer Plus. - 2016. - Vol. 5. - P. 1837-1845.
22. De Tommaso, M. Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients / M. de Tommaso [et al.] // J. Headache and Pain. - 2014. - Vol. 15. - P. 64-75.
23. Dellarole, A. Neuropathic pain-induced depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis and plasticity are dependent on TNFR1 signaling / A.Dellarole [et al.] // Brain Behav Immun. - 2014. - Vol. 41. - P. 65-81.
24. Di Stefano, G. Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type / G.Di Stefano [et al.] / Eur J Pain. - 2016. - Vol. 20(8). - P. 1319-1325.
25. Dirckx, M. Report of a preliminary discontinued double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the anti-TNF-a chimeric monoclonal antibody infliximab in complex regional pain syndrome / M.Dirckx [et al.] / Pain Pract. - 2013. - Vol. 13(8). - P. 633-640.
26. Doan, L. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression / L.Doan, T.Manders, J.Wang // Neural Plast. - 2015. - P. 478-489.
27. Drewes, A.M. Central sensitization in patients with non-cardiac chest pain: a clinical experimental study / A.M.Drewes [et al.] // Scand J Gastroenterol. - 2006. - Vol. 41. - P. 640-649.
28. Dussor, G. Nucleotide signaling and cutaneous mechanisms of pain transduction / G.Dussor [et al.] // Brain Research Reviews. - 2009. - Vol. 60. - P. 24-35.
29. Elramah, S. MicroRNAs regulate neuronal plasticity and are involved in pain mechanisms / S.Elramah, M.Landry, A.Favereaux // Front Cell Neurosci. - 2014. - Vol. 8. - P. 31-46.
30. Furquim, B.D. TMD and chronic pain: A current view / B.D.Furquim, L.M.S.P.Flamengui, P.C.R.Conti // Dental Press J Orthod. - 2015. - Vol. 20(1). - P. 127-133.
31. Gatchel, R.J. Psychologycal factors in pain: Critical perspectives / R.J. Gatchel, D.C.Turk. - New York: Guilford Press, 1999. - P. 412-434.
32. Giloteaux, L. A Pair of Identical Twins Discordant for Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome Differ in Physiological Parameters and Gut Microbiome Composition / L.Giloteaux, M.R.Hanson, B.A.Keller // Am J Case Rep. - 2016. - Vol. 17. - P. 720-729.
33. Glassford, J.A.G. The Neuroinflammatory Etiopathology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) / J.A.G. Glassford // Frontiers in Psysiol. - 2017. - Vol. 8. - P. 88-96.
34. Guillot, X. Pain and immunity / X.Guillot [et al.] // Joint Bone Spine. - 2012. - Vol. 79(3). - P. 228-236.
35. Gwilym, S.E. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients/ S.E. Gwilym [et al.] // Arthritis Rheum. - 2009. - Vol. 61. - P. 1226-1234.
36. Hansson, E. Actin filament reorganization in astrocyte networks is a key functional step in neuroinflammation resulting in persistent pain: novel findings on network restoration / E.Hansson // Neurochem Res. - 2015. - Vol. 40(2). - P. 372-379.
37. Hirose, M NGF/TrkA Signaling as a Therapeutic Target for Pain / M.Hirose, Y.Kuroda, E.Murata // Pain Pract. - 2016. - Vol. 16(2). - P. 175-182.
38. Hu, X.M. Downregulation of miR-219 enhances brain-derived neurotrophic factor production in mouse dorsal root ganglia to mediate morphine analgesic tolerance by upregulating CaMKIIc / X.M.Hu [et al.] // Molecular Pain. - 2016 - Vol. 12. - P. 1-12.
39. Hu, X.M. CXCL12/CXCR4 chemokine signaling in spinal glia induces pain hypersensitivity through MAPKs-mediated neuroinflammation in bone cancer rats / X.M.Hu [et al.] // J Neurochem. - 2015. - Vol. 132(4). - P. 452-463.
40. Hullemann, P. Reduced laser-evoked potential habituation detects abnormal central pain processing in painful radiculopathy patients / P.Hullemann [et al.] // Eur J Pain. - 2017. - Vol. 21(5). - P. 918-926.
41. Ji, R.R. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain / R.R. Ji, Z.Z. Xu, Y.J. Gao // Nat Rev Drug Discov. - 2014. - Vol. 13(7). - P. 533-548.
42. Ji, R.R. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation / R.R.Ji, A.Chamessian, Y.Q.Zhang // Science. - 2016. - Vol. 354(6312). - P. 572-577.
43. Ji, G. Reactive oxygen species mediate visceral pain-related amygdala plasticity and behaviors / G.Ji, Z.Li, V.Neugebauer // Pain. - 2015. - Vol. 156(5). - P. 825-836.
44. Jones, G.T . Psychosocial Vulnerability and Early Life Adversity as Risk Factors for Central Sensitivity Syndromes / G.T. Jones / Curr Rheumatol Rev. - 2016. - Vol. 12(2). - P. 140-153.
45. Jutzeler, C.R. Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: A systematic review of functional MRI findings / C.R.Jutzeler, A.Curt, J.L.Kramer // Neuroimage Clin. - 2015. - Vol. 9. - P. 599-606.
46. Kaya, S. Central sensitization in urogynecological chronic pelvic pain: a systematic literature review / S.Kaya [et al.] / Pain Physician. - 2013. - Vol. 16(4). - P. 291-308.
47. Khan, N Neurotrophins and Neuropathic Pain: Role in Pathobiology / N.Khan, M.T.Smith // Molecules. - 2015. - Vol. 20 (6). - P. 10657-10688.
48. Kindler, L.L. Central Sensitivity Syndromes: Mounting Pathophysiologic Evidence to Link Fibromyalgia with other Common Chronic Pain Disorders / L.L.Kindler, R.M.Bennett, K.D.Jones // Pain Manag Nurs. - 2011. - Vol. 12(1). - P. 15-24.
49. Khurana, R.K. Visceral sensitization in postural tachycardia syndrome / R.K.Khurana / Clin Auton Res. - 2014. - Vol. 24(2). - P. 71-76.
50. Koga, K. Metabotropic Glutamate Receptor Dependent Cortical Plasticity in Chronic Pain / K.Koga, S.Li, M.Zhuo // Curr Neuropharmacol. - 2016. - Vol. 14(5). - P. 427-434.
51. Lembo, P.M. Proenkephalin A gene products activate a new family of sensory neuron-specific GPCRs / P.M.Lembo [et al.] // Nat Neurosci. - 2002. - Vol. 5. - P. 201-209.
52. Luczynski, Р. Microbiota regulates visceral pain in the mouse / P.Luczynski [et al.] // eLife Research article. - 2017. - P. 345-356.
53. Mayer, E.A. Gut/brain axis and the microbiota / E.A.Mayer, K.Tillisch, A.Gupta // J Clin Invest. - 2015. - Vol. 125(3). - P. 926-938.
54. Mansour, A.R. Chronic pain: the role of learning and brain plasticity / A.R.Mansour [et al.] // Restor Neurol Neurosci. - 2014. - Vol. 32(1). - P. 129-139.
55. Meeus, M. The role of mitochondrial dysfunctions due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain or chronic fatigue syndromes and fibromyalgia patients: peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? / M.Meeus [et al.] / Expert Opin Ther Targets. - 2013. - Vol. 17(9). - P. 1081-1089.
56. Melzack, R. Pain mechanism: a new theory / R. Melzack, P.D.Wall // Science. - 1965. - Vol. 150. - P. 971.
57. Mifflin, K.A. The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact / K.A.Mifflin, B.J.Kerr // Can J Anaesth. - 2014. - Vol. 61(2). - P. 112-122.
58. Minelli, A. Effectiveness of cognitive behavioral therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a meta-analytic literature review / A.Minelli, A.Vaona // Reumatismo. - 2012. - Vol. 64(3). - P. 151-157.
59. Montell, C. The TRP superfamily of cation channels / C. Montell // Science Signaling. - 2005. - Vol. 272. - P. 853-863.
60. Montoro, C.I. Patterns of Cerebral Blood Flow Modulation During Painful Stimulation in Fibromyalgia: A Transcranial Doppler Sonography Study / C.I. Montoro [et al.] // Pain Med. - 2016. - Vol. 17(12). - P. 2256-2267.
61. Nijs, J. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? / J.Nijs [et al.] // Expert Opin Ther Targets. - 2015. - Vol. 19(4). - P. 565-576.
62. Nishioka, K. Fibromyalgia syndrome and cognitive dysfunction in elderly: a case series / K. Nishioka [et al.] / Int J Rheum Dis. - 2016. - Vol. 19(1). - P. 21-29.
63. Pertwee, R.G. Cannabinoids and multiple sclerosis / G.R.Pertwee // Pharmacology & Therapeutics. - 2002. - Vol. 95. - P. 165-174.
64. Riedl, A. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis / A.Riedl [et al.] // J Psychosom Res. - 2008. - Vol. 64. - P. 573-583.
65. Sanchis, M.N. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review / M.N. Sanchis [et al.] / Semin Arthritis Rheum. - 2015. - Vol. 44(6). - P. 710-716.
66. Schuh-Hofer, S. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain / S.Schuh-Hofer [et al.] / Pain. - 2013. - Vol. 154(9). - P. 1613-1621.
67. Stein, C. Modulation of Peripheral Sensory Neurons by the Immune System: Implications for Pain Therapy / C.Stein, H. Machelska // Pharmacol Rev. - 2011. - Vol. 63. - P. 860-881.
68. Stiasny-Kolster, K. Hyperalgesia and functional sensory loss in restless legs syndrome / K.Stiasny-Kolster [et al.] / Pain. - 2013. - Vol. 154(8). - P. 1457-1463.
69. Tillu, Y. Protease-activated receptor 2 activation is sufficient to induce the transition to a chronic pain state / D.V.Tillu, S.N.Hassler, C.C.Burgos-Vega // Pain. - 2015. - Vol. 156. - P. 859-867.
70. Titani, A. Central Sensitization and Sensitivity Syndromes A Handbook for Coping / A.Titani. - McFarland Heath Topics, 2017. - 252 р.
71. Yao, X. Recent developments in vascular endothelial cell transient receptor potential channels / X.Yao, C.J.Garland // Circ Res. - 2005 - Vol. 97. - P. 853-863.
72. Yunus, M.B. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology / M.B. Yunus / Curr Rheumatol Rev. - 2015. - Vol. 11(2). - P. 70-85.
73. Walitt B. Neuroimaging of Central Sensitivity Syndromes: Key Insights from the Scientific Literature / B.Walitt // Curr Rheumatol Rev. - 2016. - Vol. 12(1). - P. 55-87.
74. Weiner, M. Transdermal buprenorphine controls central neuropathic pain / M.Weiner, C.Sarantopoulos, E.Gordon / J Opioid Manag. - 2012. - Vol. 8(6). - P. 414-415.

УДК 616.831-005

Рубахов А.М., Сидорович Р.Р., Змачинская О.Л., Станкевич С.К.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Роль некоторых маркеров дисфункции эндотелия в диагностике и предикции осложнений у пациентов с аневризмами сосудов головного мозга

Частота выявления аневризм сосудов головного мозга (с разрывом и без него), по данным различных авторов, составляет от 6 до 16 случаев на 100 тыс. населения в год. Согласно крупным исследованиям ISUIA и UCAS, в ходе ко­торых оценивалась вероятность разрыва нервавшихся аневризм сосудов го­ловного мозга, риск аневризматичеких внутричерепных кровоизлияний нахо­дится в тесной зависимости от локализации, размеров аневризм и варьирует в широких пределах [1, 2]. Около 25% пациентов погибают в первые 24 часа после первичного разрыва аневризмы, а летальность в течение первого меся­ца после разрыва приближается к 50% [3].

Основными осложнениями первичного разрыва аневризмы, приводящи­ми к увеличению показателя смертности пациентов, являются повторный раз­рыв аневризмы (сохранение риска на уровне 40% в последующий месяц по­сле первичного разрыва) и сосудистый спазм, способствующий отсроченным ишемическим поражениям головного мозга (наблюдается у трети пациентов и у половины из них приводит к необратимому неврологическому дефици­ту) [3]. Хирургические манипуляции на этапе субарахноидальной диссекции и клипирования аневризмы приводят к тракции сосудов, которая часто вы­зывает функциональный сосудистый спазм и может являться причиной ише­мических осложнений у данной когорты пациентов [3].

Более 90% из всех аневризм локализуется в области супраклиноидной ча­сти внутренней сонной артерии, передней и средней мозговых артерий, т.е. тех отделов интракраниальной артериальной сети, которые доступны для вы­полнения микрохирургического клипирования аневризмы. В Республике Бе­ларусь ежегодно выполняется порядка 400 операций по клипированию арте­риальных аневризм сосудов головного мозга. Международные рекомендации по лечению пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизли­янием, в том числе и утвержденные постановлением Министерства здравоох­ранения Республики Беларусь от 31.12.2015 г. № 141, устанавливают лишь вре­мя от первичного разрыва, наличие сосудистого спазма, сдавления головного мозга и оценку состояния пациента по шкале Hunt-Hess (1968 г.) как критерии экстренности и выбора метода оперативного вмешательства. Однако учиты­вая высокую смертность и высокий риск инвалидизации (более 30% пациен­тов, получавших лечение по поводу аневризматического субарахноидального кровоизлияния, имеют впоследствии различную степень инвалидности) [14], актуальным становится вопрос об уточнении показаний и о прогнозировании неблагоприятных исходов лечения данной группы пациентов с применением современных методов диагностики.

Современные исследования показывают эффективность проведения тром­боэластографии и определения уровня Д-димеров в диагностике системного нарушения процессов свертывания крови и фибринолиза, что может указать на вероятность повторного разрыва аневризмы. В свою очередь анализ до­полнительно определенных биомаркеров, таких как тромбомодулин, тканевой активатор (t-PA) и ингибиторы активатора плазминогена (PAI-1, PAI-2), фактор Виллебранда, эндотелин, простациклины (PGI-2), сможет предсказать появле­ние вазоспазма и спонтанного микротромбоза в мозговых сосудах, которые приводят к отсроченной ишемии головного мозга [4-7].

В данной статье мы подробно рассмотрели роль двух маркеров дис­функции эндотелия: ингибитора активатора плазминогена и эндотелина-1 как обладающих выраженным влиянием на процесс тромбообразования - фибринолиза и развитие сосудистого спазма, а также поддающихся медика­ментозной коррекции.

Эндотелий - внутренний слой сосудистой стенки, выполняющий вазото­ническую, барьерную, гемостатическую и секреторную функции. При физио­логическом функционировании, клетки эндотелия секретируют биологически активные вещества противоположной функциональной направленности с превалирующим влиянием антикоагулянтов. Дисфункция эндотелия, возни­кающая в ответ на воздействие повреждающих факторов (инфекционных, ме­ханических, иммунокомплексных, обменных и др.), резко меняет направление эндокринной активности на противоположное: в большем количестве обра­зуются вазоконстрикторы и коагулянты. Данная защитная реакция сосудистой стенки играет огромную роль в восстановлении гемостаза, в том числе и при разрыве аневризмы сосуда головного мозга. Однако в некоторых ситуациях избыточное выделение вазоконстрикторов и коагулянтов может запускать па­тологический процесс, результатом которого являются острая или отсрочен­ная ишемия ткани головного мозга при развитии вазоспазма и/или тромбооб- разования в сосудах [14].

Регуляцию физиологического кровотока у человека выполняет фибрино­литическая система. Плазмин является основным ферментом, ответственным за расщепление фибрина до растворимых фрагментов небольших размеров. Плазмин образуется из плазминогена под действием активаторов плазмино­гена тканевого и урокиназного типов, которые синтезируются клетками эндо­телия сосудистой стенки. Началом образования плазмина является момент присоединения его активаторов и плазминогена (синтезируемого в печени) к фибрину. В комплексе со своими ингибиторами в токе крови находятся оба активатора плазминогена, наибольшее же значение имеет ингибитор актива­тора плазминогена - 1 (PAI-1). Он продуцируется клетками эндотелия сосуди­стой стенки, клетками гладкой мускулатуры, мегакариоцитами и накапливает­ся в тромбоцитах, которые предотвращают преждевременный лизис фибрина посредством избыточного выделения PAI-1 в месте повреждения сосуда. Вы­работку PAI-1 стимулируют тромбин, трансформирующий фактор роста бета, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли аль­фа, инсулиноподобный фактор роста, глюкокортикоиды и эндотоксины. Инги­бируется выделенный из эндотелиальных клеток PAI-1 активированным проте­ином C, который тем самым стимулирует лизис фибринового сгустка (рис. 1) [8].

Гепарин (в т.ч. фракционированный) обладает профибринолитическим действием, снижая секрецию ингибитора активатора плазминогена эндоте­лиальными клетками. Фракционированные гепарины широко применяются в нейрохирургии, но показания и сроки назначения данных препаратов все еще остаются дискутабельными [15].

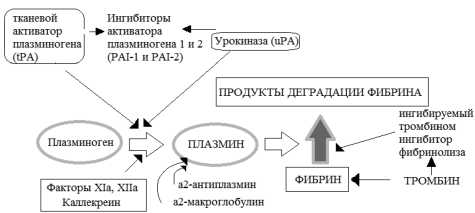


Рис. 1. Фибринолиз

Эндотелин - пептид, обладающий сосудосуживающим эффектом и играю­щий ключевую роль в гомеостазе кровеносных сосудов. На сегодняшний день он является самым мощным из известных сосудосуживающих агентов. Его ак­тивность в вазоконстрикции более чем в десять раз превышает активность ангиотензина II. Эндотелий сосудистой стенки секретирует проэндотелин, ко­торый под влиянием эндотелинпревращающего фермента (находится на по­верхности эндотелия) образует три изомера эндотелина [13].

Механизм функционального воздействия эндотелинов заключается в вы­свобождении ионов кальция, которые вызывают рост и сокращение гладкой мускулатуры сосудистой стенки, являющиеся причиной вазоконстрикции.

Наибольшей активностью из трех изомеров проэндотелина обладает эн- дотелин-1. Этот изомер образуется в гладкомышечном слое стенки сосуда, нейронах, глиальных клетках, мезенхимальных клетках почек, клетках пече­ни, но наибольшее количество (80%) синтезируется эндотелием сосудов [13].

Эффект эндотелинов неоднозначен и зависит от их концентрации. Так, при низкой концентрации наблюдается сосудорасширяющий эффект, а при высокой - выраженный сосудосуживающий. В нормальных физиологических условиях существует баланс факторов, регулирующих кровяное давление в сосудах, заключенный между действием вазодилататоров (NO, простациклин и др.) и вазоконстрикторов (эндотелин, кальцитонин и др.) [9-12] (рис. 2).

Эффективно нейтрализовать патологические влияния эндотелина-1 воз­можно, блокировав оба типа его рецепторов. Существует один двойной бло­катор рецепторов к ЭТ-1 - препарат Бозентан, исследование эффективности которого в противодействии сосудистому спазму, вызванному аневризмати­ческим субарахноидальным кровоизлиянием, нуждается в дальнейшем изу­чении [13].

Таким образом, с расширением научных исследований в физиологии и биохимии процессов вазоконстрикции и свертывания крови на основании

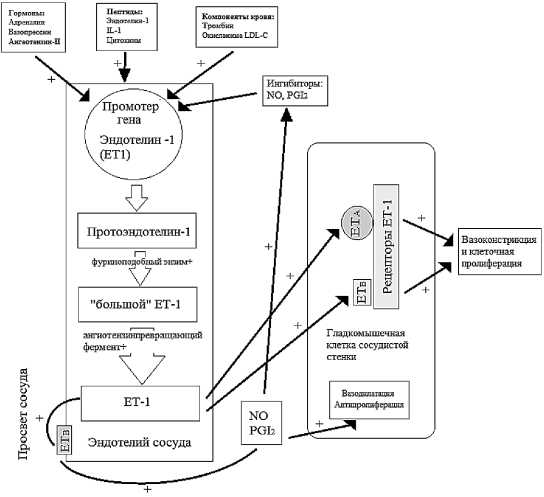


Рис. 2. Роль эндотелина-1 в регуляции тонуса сосудов

изучения эндотелия сосудистой стенки как эндокринной железы, раскрыва­ются дополнительные возможности в терапии пациентов с аневризмами со­судов головного мозга. Анализ результативности их лечения на сегодняшний день указывает на необходимость индивидуального подхода к каждому кон­кретному пациенту и обращает внимание нейрохирургов не только на этап оперативного лечения, но и на предупреждение осложнений, коррелирую­щих с уровнем маркеров дисфункции эндотелия в крови.

Литература

1. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (December 1998).”Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention”. New England Journal of Medicine. 339 (24): 1725-33.
2. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. N Engl J Med. 2012; 366:2474-2482.
3. Dorhout Mees S, Rinkel G, Feigin V, et al (2007). «Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage». Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) (3): CD000277.
4. Vance G. Nielsen, MD, Brian T. Geary, BS and Manuel S. Baird, MS. Evaluation of the Contribution of Platelets to Clot Strength by Thromboelastography in Rabbits: The Role of Tissue Factor and Cytochalasin D. // Anesthesia & Analgesia. - 2000. -Т. 91,July, №1.-С. 35-39.
5. Кудряшева О.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемо­стаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений // Кардиология. - 2000. - 40. - №8. - С.65-70.
6. Vaughan DE (August 2005).“PAI-1 and atherothrombosis”. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 3 (8): 1879-83.
7. Celermajer D.S., Sorensen K.S., Gooch V.M. et al. Non - invasive detection of endothelial dysfunction in children end adults at rick atherosclerosis // Lancet. - 1992. - V. 340. - P. 1111-1115.
8. Физиология человека. Под ред. Покровского В.М., Коротько Г.Ф М.: Меди­цина, 1997; Т1. - 448 с., Т2. - 368с.
9. Munakata A., Naraoka M., Katagai T. et. al. Role of Cyclooxygenase-2 in Relation to Nitric Oxide and Endothelin-1 on Pathogenesis of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage in Rabbit. Transl Stroke Res. 2016 Jun; 7(3):220-7.
10. Laban KG, Vergouwen MD, Dijkhuizen RM, Sena ES, Macleod MR, Rinkel GJ. Effect of endothelin receptor antagonists on clinically relevant outcomes after experimental subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta­analysis. J Cereb Blood Flow Metab. 2015 Jul; 35(7):1085-9.
11. Lei Q, Li S, Zheng R, Xu K, Li S. Endothelin-1 expression and alterations of cerebral microcirculation after experimental subarachnoid hemorrhage. Neuroradiology. 2015 Jan; 57(1):63-70.
12. Zimmermann M. Endothelin in cerebral vasospasm. Clinical and experimental results. J Neurosurg Sci. 1997 Jun; 41(2):139-51.
13. Nogueira RG, Bodock MJ, Koroshetz WJ, Topcuoglu MA, Carter BS, Ogilvy CS, Pryor JC, Buonanno FS. High-dose bosentan in the prevention and treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: an open-label feasibility study. Neurocrit Care. 2007; 7(3):194-202.
14. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR (January 2006). «Aneurysmal subarachnoid hemorrhage». New England Journal of Medicine 354 (4): 387-96.
15. Samuel S, Bajgur S, Savarraj JP, Choi HA. Impact of practice change in reducing venous thromboembolism in neurocritical overweight patients: 2008-2014. J Thromb Thrombolysis. 2016 Sep 7.

УДК 616.831-005.1/4-036.12:616.12-008.331.1:616.89

Павловская Т.С., Сидорович Э.К., Черненко Н.И., Астапенко А.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Состояние церебральной гемодинамики у пациентов с хроническим ишемическим нарушением мозгового кровообращения при артериальной гипертензии с учетом наличия когнитивного расстройства

**Резюме.** Проведен анализ показателей ультразвукового исследования экстра- и интракраниальных артерий в зависимости от наличия когнитивного расстройства (КР) у 135 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (61 муж­чина и 74 женщины; средний возраст 55,6±8,6) по данным дуплексного ска­нирования (ДС) прецеребральных артерий и транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС). У 97 (71,8%) из них обнаружены признаки хронического ишемического нарушения мозгового кровообращения (ХИНМК), когнитивные нарушения установлены в 59 (60,8%) случаях. Контрольную группу составили 27 человек соответствующего пола и возраста без признаков АГ и цереброва­скулярного заболевания. Ультразвуковое исследование выполнялось на аппа­рате HD11XE (Philips) по общепринятым методикам. Установлена связь наличия КР, обусловленного ХИНМК при АГ, с увеличением толщины комплекса интима- медиа (КИМ), индексов жесткости сосудистой стенки, снижением коэффициента растяжимости и изменения просвета сосуда, а также снижением систолической и диастолической скоростей кровотока по внутренним сонным артериям (ВСА).

**Введение.** АГ является одной из важнейших современных медико-социаль­ных проблем, что обусловлено ее высокой распространенностью (от 25-45% взрослого населения развитых стран). Заболевание носит возраст-зависи- мый характер, следовательно, в связи с мировой тенденцией к постарению населения число лиц с данной патологией неуклонно растет. От ассоцииро­ванных с АГ заболеваний ежегодно умирает более 9,4 млн человек, насту­пает инвалидизация около 7% мировой популяции. АГ признана модифици­руемым фактором риска поражения головного мозга, причиной развития острых и хронических форм нарушения мозгового кровообращения [28, 30, 36]. Когнитивные функции (КФ) связаны с интегрированной деятельностью головного мозга, следовательно, при очаговых и диффузных поражениях нервной ткани, имеющих место при АГ, с течением времени закономерно развиваются КР [19, 21].

ДС прецеребральных артерий и ТКДС являются объективными методами диагностики сосудистых нарушений у пациентов с ХИНМК при АГ [24]. К числу бесспорных преимуществ ультразвукового метода исследования относят вы­сокую информативность (получение данных об анатомическом, структурном и функциональном состоянии сосудистой системы), доступность, неинвазив- ность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность обследования пациента в динамике [4, 12, 13, 15, 22].

ДС и ТКДС имеют большое значение для оценки показателей мозгового кровотока и выявления нарушений церебральной гемодинамики на ранних стадиях АГ, что необходимо для своевременного начала терапии, предупреж­дения прогрессирования ХИНМК и возникновения острых форм нарушений мозгового кровообращения [7, 12-14, 16, 22].

ТКДС с применением специальных функциональных проб позволяет оце­нить способность мозговых сосудов изменять диаметр и величину кровото­ка в ответ на нагрузочные стимулы, т.е. получить информацию о цереброва­скулярной реактивности (ЦВР), которая является интегральным показателем состояния регуляции мозгового кровотока [9, 20]. Исследование ЦВР необ­ходимо для оценки компенсаторных возможностей и функциональной устой­чивости мозгового кровообращения [2]. До настоящего времени нет единой точки зрения на изменение церебральной гемодинамики при АГ в ответ на проведение функциональных проб [6, 10, 17, 24]. Это указывает на необходи­мость дальнейшего изучения ЦВР и факторов, влияющих на ее состояние при АГ, особенно на ранних стадиях заболевания [11].

Проведенные ранее исследования свидетельствовали о том, что большая исходная толщина КИМ независимо ассоциирована с риском развития когни­тивных нарушений у пациентов с АГ, в том числе и после внесения поправок на традиционные факторы риска развития КР [27, 29, 31, 34, 35, 37].

Баевым В.М. с соавт. опубликованы результаты изучения состояния КФ и экстракраниального кровотока у пациентов с АГ, экстренно поступивших в стационар с гипертензивным кризом (у 10% из них обнаружены преддемент- ные нарушения, а в 90% случаях - легкие КР, у каждого второго пациента в пер­вые сутки после криза было выявлено снижение скорости кровотока в общей сонной артерии (ОСА). Авторы пришли к выводу о более значимом вкладе в развитие когнитивной дисфункции снижения экстракраниального кровотока по сравнению с высоким систолическим и диастолическим давлением. После проведения двухнедельной антигипертензивной терапии с увеличением ско­рости кровотока в экстракраниальных сосудах легкие КР сохранялись у 65% пациентов. Полученные данные позволили прийти к заключению, что гипер­трофия мышечной стенки амортизирующих сосудов головного мозга является адаптивным механизмом церебропротекции во время гипертензивного кри­за, реализуемым за счет уменьшения скорости кровотока для предотвраще­ния отека головного мозга. При повышении тонуса амортизирующего сосуда, уменьшении диаметра его просвета происходит изменение вязкопластиче­ских свойств тканей, составляющих его стенку, с последующим уменьшением демпфирующей функции [1].

**Цель работы -** изучение состояния церебральной гемодинамики у паци­ентов с ХИНМК при АГ с учетом наличия КР.

**Материалы и методы.** В исследование включено 135 пациентов с АГ (61 мужчина, 74 женщины), наблюдавшихся в ГУ «РНПЦ неврологии и ней­рохирургии», средний возраст - 55,6±8,6 лет. В 64 наблюдениях имела место АГ I степени, в 71 - АГ II степени.

Контрольную группу составили 27 человек соответствующего пола и воз­раста без признаков АГ и цереброваскулярного заболевания.

Диагностика ХИНМК при АГ проводилась в соответствии с клиническими критериями классификации сосудистых заболеваний Шмидта Е.В. [23].

Критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз АГ (в соответствии с рекомендациями Европейского общества АГ и Евро­пейского общества кардиологов, 2013); длительность заболевания не менее 2 лет (в том числе пациенты, не получавшие антигипертензивную терапию, и пациенты, не достигавшие целевых уровней АД на фоне проводимой тера­пии); возраст 30-70 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: острый инфаркт ми­окарда, нестабильная стенокардия, верифицированная симптоматическая АГ, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая сердечная недостаточность более HIIA по классификации Василенко - Стражеско, почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет, мерцательная аритмия и другие наруше­ния ритма, стенозирующий атеросклероз прецеребральных артерий, череп­но-мозговая травма и заболевания центральной нервной системы неишеми­ческого генеза в анамнезе.

Всем пациентам проводились сбор жалоб и анамнеза, общесоматический осмотр с измерением АД методом Короткова, суточное мониторирование АД, общепринятое неврологическое обследование.

Для выявления КР выполнялось тестирование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE - Folstein M., 1975 г.), карты оценки нарушений КФ в ранней диагностике сосудистой деменции (инструкция по при­менению, утвержденная МЗ РБ 085-0612), Монреальской когнитивной шкалы (МоСА-тест). Оценивались отдельные домены КФ и суммарные баллы по тестам.

КР диагностировались в соответствии с критериями R. Petersen и МКБ-10 с учетом результатов когнитивного тестирования [32, 33].

ДС и ТКДС выполнялись на аппарате HD11XE (Philips) по общепринятым ме­тодикам. При ДС проводилось измерение КИМ в ОСА на 1-1,5 см проксималь­нее бифуркации по задней стенке артерии в зоне максимального визуального утолщения при ориентации плоскости сканирования в продольной оси сосуда. Полученные данные позволили выявить и оценить степень ремоделирования крупных эластических артерий. При проведении ДС ВСА и средних мозговых артерий (СМА) определяли пиковую систолическую скорость кровотока; ко­нечную диастолическую скорость кровотока; усредненную по времени мак­симальную скорость кровотока; усредненную по времени среднюю скорость кровотока; индекс резистентности; пульсационный индекс [1, 5, 13].

Для количественной характеристики упруго-эластических свойств сосуди­стой стенки при патологической структурной перестройке использовался ряд стандартных показателей [3, 8, 13, 18, 26]:

* коэффициент растяжимости (distensibility coefficient - относительное из­менение диаметра сосуда на единицу давления);
* индекс жесткости (stiffness index - отношение логарифма систолического АД / диастолическому АД к относительному изменению диаметра сосуда; величина, обратная растяжимости, определяет способность артериаль­ной стенки к сопротивлению деформации);
* модуль эластичности Петерсона (Ер - изменение давления, требуемое для растяжения стенки сосуда на 100% при фиксированной длине сосуда; об­ратно пропорционально связан с растяжимостью и эластическими свой­ствами артерий);
* модуль Юнга (Young’s incremental elastic modulus, Einc - напряжение сосу­дистой стенки на 1 см2 ее толщины, требуемое для увеличения диаметра на 100%; дает прямую информацию об эластических свойствах материала, из которого построена сосудистая стенка, независимо от геометрии сосу­да; увеличение модуля Юнга является характеристикой более ригидного биоматериала).
* деформация просвета (lumen strain, LS - отражает изменение объема сосу­да при каждой систоле и характеризует наличие патологических или воз­растных изменений сосудистых стенок).

Формулы для расчета данных показателей представлены в табл. 1.

Для оценки ЦВР при проведении ТКДС СМА выполнялись функциональ­ные нагрузочные тесты, активирующие метаболический механизм (вазодила- таторная и вазоконстрикторная пробы) [25-27].

С целью вазодилатации использовалась метаболическая проба с задерж­кой дыхания на 30 сек. (гиперкапническая проба), в ходе которой в результате

Таблица 1

Показатели упруго-эластических свойств каротидных артерий

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатель** | **Формула для расчета** |
| Коэффициент растяжимости | DC = AD / (AP х Dd) |
| Индекс жесткости | В = In (Ps / Pd)/( Dd / AD) |
| Модуль эластичности Петерсона | Ер = (AP х Dd) / AD |
| Модуль Юнга | Einc = (AP х Dd) / (AD х IMT) |
| Деформация просвета | LS = (AD) / Dd) х 100 |

Примечания: Ps - систолическое АД; Pd - диастолическое АД; DP=Ps-Pd - пульсовое давление; Ds - систолический диаметр артерии; Dd - диастолический диаметр артерии; DD=Ds-Dd - показатель абсолютного систоло-диастолического прироста диаметра артерии; ln - натуральный логарифм; IMT - толщина КИМ в диастолу.

раздражения рецепторов синокаротидной зоны повышенным содержанием СО2 наступало расширение артериол.

Проба с гипервентиляцией использовалась с целью метаболической ва­зоконстрикции. После выполнения пациентом форсированных вдохов и вы­дохов в течение одной минуты происходил рост индекса периферического сопротивления вследствие констрикции артериолярного русла.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась непараме­трическими методами с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). В случае соответствия количественных параметров признака нормальному закону распределения результаты представлялись как среднее значение ± стандартное отклонение (M±SD). При распределении признака, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы значе­ний и межквартильного интервала: Me (25%; 75%). Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью критерия Манна - Уитни (Mann - Whitney U-test). Различия считались значимыми при p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** У 97 (71,8%) из 135 обследованных пациентов обнаружены признаки ХИНМК при АГ, КР установлены в 59 (60,8%) случаях. Основными жалобами пациентов с ХИНМК были: периодическая голов­ная боль - 70/72,2%, забывчивость (на имена, фамилии, номера телефо­нов) - 68/70,1%, периодическое головокружение несистемного характе­ра - 62/63,9%, повышенная утомляемость и снижение работоспособности - 59/60,8%, нарушения сна - 57/58,8%, шум в голове - 43/44,3%, ощущение неустойчивости при ходьбе - 41/42,2%. В ходе проведения стандартного не­врологического осмотра у пациентов с ХИНМК при АГ выявлялись негрубые рефлексы орального автоматизма (62/63,9%), анизорефлексия (31/31,9%), легкое пошатывание в позе Ромберга (23/23,7%).

При когнитивном тестировании обследуемой группы пациентов с АГ в 59 (60,8%) случаях выявлены легкие и умеренные КР, определялись наруше­ния преимущественно исполнительских функций.

Результаты ультразвукового исследования экстра- и интракраниальных артерий обследованных групп пациентов приведены в табл. 2. Установлено, что толщина КИМ в группе пациентов с наличием КР 0,90 (0,80; 1,00) мм, превы­шала показатели пациентов без КР - 0,80 (0,74; 0,90) мм, р=0,039, и группы кон­троля - 0,80 (0,68; 0,90) мм, р=0,027. Разница между группами с наличием и без КР, а также с наличием КР и группой контроля была статистически значима. Уве­личение толщины КИМ в группе пациентов с ХИНМК без КР не было значимым

Таблица 2

Скоростные показатели кровотока и ЦВР в зависимости от состояния КФ у пациентов с ХИНМК при АГ и группы контроля

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Группы пациентов** | | | **Критерий Манна - Уитни** |
| **1-я, с наличием КР** | **2-я, без КР** | **3-я, контроль** |
| **ДС** | | | | |
| Толщина КИМ (мм) | 0,90 (0,80; 1,00) | 0,80 (0,74; 0,90) | 0,80 (0,68; 0,90) | р1<0,05 р2<0,05 |
| Vps по ВСА справа (см/сек)  Vps по ВСА слева (см/сек) | 83,0 (76,0; 89,0) | 87,5 (83,0; 107,0) | 91,0 (86,0; 96,0) | р1<0,05 р2<0,05 |
| 85,0 (76,5; 93,0) | 92,0 (81,0; 106,0) | 95,7 (89,0; 104,5) | р1<0,05 р2<0,05 |
| Ved по ВСА справа (см/сек)  Ved по ВСА слева (см/сек) | 35,5 (31,5; 39,5) | 37,4 (35,0; 46,0) | 42,0 (33,5; 52,5) | р1<0,05 р2<0,05 |
| 36,0 (31,0; 40,0) | 40,0 (35,0; 46,0) | 44,0 (38,0; 49,0) | р1<0,05 р2<0,05 |
| **ТКДС** | | | | |
| Vps по СМА (см/сек) (базовая) | 79,1 (71,0; 89,9) | 89,8 (76,3; 99,5) | 84,1 (80,9; 87,4) | р1>0,05 р2>0,05 |
| Vps по СМА (см/сек) вазодилятация | 93,2 (75,0; 100,5) | 104,0 (86,9; 121,5) | 101,7 (93,5; 110,0) | р1>0,05 р2>0,05 |
| Vps по СМА (см/сек) вазоконстрикция | 63,1 (49,3; 66,8) | 71,2 (61,8; 77,9) | 71,6 (64,7; 78,5) | р1<0,05 р2<0,05 |

Примечания:

Vps - пиковая систолическая скорость кровотока;

Ved - конечная диастолическая скорость кровотока;

р1 - уровень статистической значимости для 1-й и 2-й группы;

р2 - уровень статистической значимости для 1-й и 3-й группы;

Представленная Vps по СМА является средним значением пиковой систолической скорости крово­тока по правой и левой СМА, тока по правой и левой СМА.

по сравнению с контролем (р=0,22). Толщина КИМ во всех обследованных группах не достигала значений, характерных для атеросклеротического по­ражения сосудов. Это позволило связать выявленные изменения сосудистой стенки с процессами ремоделирования, обусловленными АГ.

Отмечено значимое снижение пиковой систолической и конечной диа­столической скоростей кровотока по ВСА у пациентов с КР по сравнению с группой пациентов без КР (р<0,05) [15, 17]. Различия линейных скоростных по­казателей кровотока по ВСА между группами пациентов с ХИНМК и контролем были также статистически значимы (р<0,05).

В группе пациентов с наличием КР показатели усредненных по времени максимальной и средней скоростей кровотока были ниже, а индекс рези­стентности и пульсационный индекс в СМА выше по сравнению с пациентами с ХИНМК без КР и контролем, однако уровень различий не достигал статисти­ческой значимости.

Установленное в ходе проведенного исследования снижение систоличе­ской и диастолической скоростей кровотока по ВСА у пациентов с КР на фоне ХИНМК, может быть результатом повышения тонуса экстракраниальных ар­терий вследствие гипертрофии их мышечной стенки при АГ, что обусловли­вает снижение демпфирующей/защитной функции крупных артерий, заклю­чающейся в предотвращении гидравлического удара в глубинных артериях головного мозга.

Как видно из табл. 2, базовая линейная систолическая скорость кровотока в СМА в группах с ХИНМК при АГ значимо не отличалась в группах с наличием и отсутствием КР, а также по отношению к группе контроля.

При использовании метаболической пробы с задержкой дыхания (гипер­капнической пробы) во всех группах пациентов отмечено увеличение скоро­сти кровотока по СМА, однако статистически значимого различия показате­лей в обследованных группах не выявлено.

Проба с гипервентиляцией сопровождалась изменением скоростных показателей кровотока по СМА. В группе пациентов с КР отмечено более выраженное по сравнению с группой без КР (р=0,036) и контролем (р=0,04) снижение скорости кровотока. Это свидетельствовало о более высоком вазо­констрикторном потенциале интракраниальных артерий у пациентов с КР при ХИНМК, обусловленном АГ.

Полученные данные позволили сделать вывод, что снижение церебраль­ной перфузии в результате повышения тонуса интракраниальных артерий на фоне повышения АД является одним из патогенетических звеньев формиро­вания КР при АГ. Более значимое снижение скорости кровотока по СМА при ТКДС в условиях выполнения вазоконстрикторной пробы при нормальных показателях вазодилататорной метаболической пробы можно рассматривать как ранний маркер снижения перфузии головного мозга и фактор риска раз­вития КР.

Повышение жесткости сосудистой стенки, снижение ее эластичности и растяжимости являются ранними механизмами формирования функциональ­ных и органических изменений в сердечно-сосудистой системе [13, 14].

В табл. 3 представлены результаты исследования жесткости и эластиче­ских свойств прецеребральных артерий у пациентов с ХИНМК при АГ в зави­симости от состояния КФ.

Как видно из табл. 3, у пациентов с наличием КР, обусловленного ХИНМК, при АГ по сравнению с пациентами без КР и группой контроля были достовер­но выше значения модуля эластичности Петерсона, модуля Юнга и индекса жесткости, при одновременном уменьшении коэффициента растяжимости и деформации просвета. Полученные данные позволили сделать вывод, что по­вышение жесткости сосудистой стенки и снижение ее эластических свойств способствуют формированию КР при ХИНМК, обусловленном АГ.

Таблица 3

Показатели упруго-эластических свойств прецеребральных артерий у пациентов с ХИНМК при АГ в зависимости от состояния КФ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Группы пациентов** | | | **Критерий Манна - Уитни** |
| **1-я с наличием КР** | **2-я без КР** | **3-я контроль** |
| Дельта D (мм) | 0,06 (0,04; 0,08) | 0,08 (0,06; 0,10) | 0,09 (0,05; 0,10) | р1<0,05 р2<0,05 |
| Коэффициент растяжимости | 10,10 (6,12; 12,80) | 14,40 (10,40; 17,20) | 13,95 (8,60; 16,55) | р1<0,05 р2>0,05 |
| Индекс жест­кости | 4,86 (4,46; 5,78) | 4,40 (3,90; 4,70) | 4,34 (3,70; 4,60) | р1<0,05 р2<0,05 |
| Модуль эластичности Петерсона (мм рт. ст.) | 485 (403; 636) | 398 (318; 480) | 328 (302; 498) | р1<0,05 р2<0,05 |
| Модуль Юнга (мм рт. ст./см) | 479 (362; 636) | 330 (318; 480) | 282 (246; 515) | р1<0,05 р2<0,05 |
| Деформация просвета | 10,4 (7,0; 12,2) | 13,7 (10,4; 16,0) | 14,6 (8,08; 16,5) | р1<0,05 р2<0,05 |

Примечание:

Pi - уровень статистической значимости для 1-й и 2-й групп;

P2 - уровень статистической значимости для 1-й и 3-й групп.

Как видно из табл. 3, в группе пациентов с наличием КР расчетные пока­затели, характеризующие жесткость сосудистой стенки (модуль Петерсона, Юнга и индекс жесткости), были значимо выше, а эластичность и растяжи­мость (коэффициент растяжимости, деформация просвета) ниже, чем у паци­ентов с ХИНМК без КР и группы контроля.

**Заключение.** Несмотря на проведенные ранее исследования состояния экстра- и интракраниального кровотока у пациентов с ХИНМК при АГ, до на­стоящего времени недостаточно изучена связь выявленных нарушений цере­бральной гемодинамики с КР у данной категории пациентов.

Нами получены данные, что для пациентов с ХИНМК на фоне АГ, приводя­щем к наличию КР, характерно увеличение толщины КИМ в ОСА, достоверно более выраженное по сравнению с группой пациентов без КР и контролем. Поскольку толщина КИМ не достигала значений, характерных для атероскле­ротического поражения сосудов, развитие КР можно объяснить нарушением церебральной гемодинамики, обусловленным процессами ремоделирования сосудистой стенки при АГ.

Для пациентов с наличием КР при ХИНМК, обусловленном АГ, характерно снижение систолической и диастолической скоростей кровотока по ВСА, что связано с нарастанием структурных изменений стенок сосудов, уменьшением возможностей к изменению просвета сосуда и сосудистой дилатации, повыше­нию сосудистого сопротивления. Вследствие этих изменений происходит сни­жение церебрального кровотока и демпфирующей (защитной) функции круп­ных артерий по предотвращению гидравлического удара в глубинных артериях головного мозга, что ведет к возникновению КР. Для данной категории пациен­тов характерно снижение расчетных коэффициентов (модулей) эластичности и растяжимости и повышение индексов жесткости сосудистой стенки.

Более значимое снижение пиковой систолической скорости кровотока по СМА в ответ на вазоконстрикторный метаболический стимул (гипокапниче­скую пробу) может являться ранним маркером снижения перфузии головного мозга и фактором риска развития КР.

Литература

1. Баев, В.М. Когнитивные функции и экстракраниальный кровоток у боль­ных с гипертоническим кризом / В.М. Баев, Д.Б. Козлов, М.Ю. Березан // Клиническая медицина. - 2013. - Вып. 1. - С. 42-46.
2. Бархатов, Д.Ю. Гемодинамический резерв (аналитический обзор) / Д.Ю. Бар­хатов, Д.Н. Джибладзе // Инсульт. - 2005. - №13. - С. 63-71.
3. Безуглова, Е.И. Динамика показателей упруго-эластических свойств каро­тидных артерий у больных с сочетанной кардиоваскулярной патологией в

условиях рутинной амбулаторной практики / Е.И Безуглова [и др.] // Науч­ные ведомости Серия Медицина. Фармация. - 2014. -№11 (182). - С24-26.

1. Белова, Л.А. Ультразвуковая диагностика гипертонической энцефалопатии с позиции системного подхода (обзор литературы) / Л.А. Белова // Клини­ческая физиология кровообращения. - 2010. - № 2. - С. 12-15.
2. Бойцов, С.А. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в раз­личных возрастных группах /С.А. Бойцов [и др.] // Кардиология. - 2009. - № 4 - С.19-24.
3. Гераскина, Л.А. Реактивность сосудов головного мозга у больных дисцирку­ляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертонии и риск раз­вития гипоперфузии мозга. / Л.А. Гераскина, З.А. Суслина, А.В. Фонякин // Терапевтический архив. - 2001. - №2. - С. 43-48.
4. Евстигнеев, В.В. Транскраниальная допплерография в диагностике дис­циркуляторной энцефалопатии / В.В. Евстигнеев, Е.А. Юршевич // Белорус­ская медицинская академия последипломного образования. - Беларусь, 2005 - С.4-6.
5. Жирнова, О.А. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов / О.А. Жирнова [и др.] // ANGIOLOGIA - 2011- № 1 - С.27-42.
6. Калашников, В.И. Допплерографическая диагностика состояния церебро­васкулярной реактивности у больных с хроническими нарушениями моз­гового кровообращения различной стадии / В.И. Калашников // Украин­ский медицинский журнал. - 2000. - №6 (20) . - С. 98 -102.
7. Кривенко, Л.Е. Оценка цереброваскулярной реактивности и функциональ­ного резерва мозгового кровообращения по данным функциональных проб у больных гипертонической болезнью / Л.Е. Кривенко [и др.] // Даль­невосточный медицинский журнал. - 2013. - №1. - С. 9-13.
8. Кузьменко, Е.А. Состояние брахиоцефальных артерий и параметры централь­ной, сердечной и мозговой гемодинамики при гипертонической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Е.А. Кузьменко; Владивостокский государственный медицинский университет. - Владивосток, 2009. - 22 с.
9. Кунцевич, Г.И. Роль ультразвуковых методов исследования на этапах меди­каментозного и хирургического лечения сосудисто-мозговой недостаточ­ности / Г.И. Кунцевич [и др.] // Материалы I Международной конференции «Нейросонология и церебральная гемодинамика». Клиническая физиоло­гия кровообращения. - 2009. - № 4. - С. 63-69.
10. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.В. Лелюк. - 2-е изд. - Москва: Real time, 2003. - 317с.
11. Мазина, С.С. Церебральная гемодинамика у подростков и лиц молодого возраста с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга при первичной артериальной гипертонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / С.С. Мазина; Ивановская. гос. мед. академ. - Иваново, 2006. - 21 с.
12. Мельникова, Л.В. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий / Л.В. Мельникова / Пенза. - 2009. - 28 с.
13. Назиян, А.Г. Возможности транскраниальной допплерографии при ишеми­ческих нарушениях мозгового кровообращения / А.Г. Назиян, Т.Е. Шмидт // Журнал неврологии и психиатрии. - 2001. - №8. - С. 35-39.
14. Несукай, Е.Г. Снижение риска цереброваскулярных заболеваний у боль­ных с артериальной гипертензией / Е.Г. Несукай // Артериальная гипертен­зия. - 2014. - № 2 (34) - С.59-65.
15. Никитин, Ю.П. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности / Ю.П. Никитин, И.В. Лапицкая // Кардиоло­гия. - 2005. - Т. 45, №11. - С. 113- 120.
16. Остроумова, О.Д. Головной мозг как орган-мишень артериальной гипер­тензии / О.Д. Остроумова [и др.] // Фарматека - 2010. - № 20 - С.48-53.
17. Рипп, Т.М. Оценка цереброваскулярного резерва / Т. М. Рипп [и др.] // Об­щая реаниматология - 2010. - Т.6 - № 6 - С. 39-44.
18. Смакотина, С.А. Когнитивные функции и состояние нейродинамики у пациентов с артериальной гипертонией молодого и зрелого возраста / С.А Смакотина [и др.] // Артериальная гипертензия - 2007. - Т.13 - № 2 - С. 145-148.
19. Усова, Н.Н. Асимметрия скоростных допплерографических показателей у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / Н.Н. Усова, Н.В. Галинов- ская, Л.А. Лемешков // Проблемы здоровья и экологии. - 2007. - С 46- 48.
20. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии психиатрии С.С Корсакова. - 1985. - №9. - С.1281-1288.
21. Шмырев, В.И. Исследование цереброваскулярной реактивности у боль­ных пожилого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией / В.И. Шмырев [и др.] // Жур. неврол. и психиатрии. - 2002. - № 7. - С. 48-53.
22. Claus, J.J. Vascular risk factors, atherosclerosis; cerebral white matter lesions and cerebral perfusion in a population-based study / J.J. Christen, U.A. Ajani, R.J. Glynn // Arch. Int. Ved. 2000. - №160. - P. 422-434.
23. Dobrin, P. Vascular mechanics // Handbook of Physiology. - Section 2: The Cardiovascular System. - Volume III: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow (American Physiology Society, Baltimore, MD, USA). - 1983. - Р. 65-102.
24. Komulainen, P Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women:apopulation-basedstudy/P.Komulainen[etal.]//Neuroepidemiology.- 2007.-Vol . 28 ,-Р. 207-213.
25. Lim, S.S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet. 2012; 380(9859)2224-2260.PMID:23245609DOI: 10/1016/S0140-6736(12)61766-8.
26. Lorenz, M.W. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima­media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.W. Lorenz [et al.] // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - Р. 459-467.
27. Meissner, A. Hypertension and the brain: A risk Factor for More Than Heart Disease / A. Meissner [et al.] // Cerebrovasc.Dis. - 2016. - Vol. 42 (3-4). - Р. 255-262.
28. Moon, J. H. Carotid Intima-Media Thickness Is Associated With the Progression of Cognitive Impairment in Older Adults / J. H. Moon [et al.] // Stroke. - 2015. - Vol. 4. - Р. 1024-1030.
29. Petersen, R. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. / R. Petersen // Intern Med. - 2004. - Vol. 254. - Р. 183-194.
30. Petersen, R. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer’s disease. / R. Petersen, J. Touchon //EADC/ADCS Joint meeting. - 2005. - Vol 10. - Р. 24-32.
31. Sander, K. Carotid-intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study / K. Sander [et al.] // Int J Geriatr Psychiatry. - 2010. - Vol.25. - Р. 389-394.
32. Simon, A. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk / A. Simon, J.L. Megnien, G. Chironi // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2010. - Vol.30. - Р. 182-185.
33. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1462-1536.
34. Wendell, C.R. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease / C.R. Wendell [et al.] // Stroke. - 2009. - Vol.40. - Р. 3180-3185.

УДК 616.853-039.31:616.13.002.2-007.64]-092

Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Пашковская И.Д., Василевская Л.А., Змачинская О.Л.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Характер клинико-функциональных и биохимических изменений у пациентов с эпилептическими приступами при неразорвавшихся артериальных аневризмах до и после лечения

**Резюме.** Целью работы явилось изучение клинико-функциональных и биохимических нарушений у пациентов с неразорвавшимися артериальными аневризмами (АА) до и после лечения. Обследовано 36 человек, разделенных на основную (АА + эпилептические приступы) и контрольную (АА без эпипри­ступов) группы. Лечение АА включало хирургические вмешательства: клипи­рование аневризмы сосудов головного мозга или эндоваскулярные методы, а также назначение фармакологических средств. Пациенты основной группы дополнительно получали противоэпилептическую терапию (карбамазепин). После лечения у пациентов основной группы установлены повышение линей­ных скоростей мозгового кровотока в аневризматически измененном сосуде по сравнению с интактной стороной, нормализация показателей проокси- дантной системы крови и улучшение функционального состояния эндотелия сосудов микрогемоциркуляторного русла кожных покровов.

**Введение.** При сосудистой этиологии эпилепсии наиболее часто обнару­живали артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, наруше­ния сердечного ритма, болезни периферических артерий и вен [1, 2]. Артери­альные аневризмы (АА) сосудов головного мозга, особенно расположенные супратенториально, в 14% случаев осложняются эпилептическими приступа­ми [3], которые могут возникать до, во время их разрыва и после нейрохирур­гического лечения. Аневризмы, проявляющиеся эпилептическими приступа­ми до разрыва, чаще всего являются гигантскими, к которым относится около 5% всех АА.

При эпилепсии выявляются признаки нарушения процессов клеточно­го обмена с развитием митохондриальной дисфункции, а также активация процессов перекисного окисления липидов и белков. В ряде исследований по­казано, что митохондриальная дисфункция, связанная с хроническим окисли­тельным стрессом, играет существенную роль в процессе эпилептогенеза [4, 5].

Нейрохирургические вмешательства могут приводить к развитию ранних и поздних приступов по двум взаимосвязанным механизмам. Один из них мо­жет быть вызван генерацией свободных радикалов, обусловленной экстра- вазальной утечкой компонентов крови с формированием эпилептического фокуса [6, 7]. Второй механизм осуществляется при нарушении чрезмембран- ного ионного баланса, вызванного ишемией и гипоксией. В свою очередь, это может приводить к развитию спонтанных пароксизмальных разрядов, вы­званных сдвигом мембранного потенциала при дефиците Na-К-АТФ-азы [2, 5].

**Цель исследования.** Изучить клинико-электроэнцефалографические, ма­кро- и микрогемодинамические и биохимические нарушения у пациентов с эпилептическими приступами при неразорвавшихся АА в условиях комплекс­ного лечения.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 36 пациентов с неразо- рвавшимися АА независимо от наличия или отсутствия у них эпилептических приступов, госпитализированных в РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2016-2017 гг. Средний возраст данных пациентов составил 51,4±12,8 года, из них женщин - 23 (64%), мужчин - 13 (36%).

Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст от 18 до 70 лет; эпилепсия при АА, АА без эпилепсии.

Критерии исключения из исследования: декомпенсированная патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем; сахарный диабет с от­сутствием эффекта от введения инсулина; тяжелая хроническая почечная и печеночная недостаточность; беременность; онкологические заболевания; инфекционные заболевания в острой и хронической стадиях; воспалитель­ный процесс в организме; психические заболевания.

В основную группу вошли 17 пациентов с эпилептическими приступами на фоне неразорвавшихся АА (9 женщин и 8 мужчин). Средний возраст паци­ентов данной группы составил 50,5±15,3 года. Контрольную группу составили 19 пациентов с неразорвавшимися АА (14 женщин и 5 мужчин). Средний воз­раст пациентов данной группы составил 49,1±13,1 года.

Обследовано 53 практически здоровых испытуемых, средний возраст ко­торых составил 48,6±12,4 года, из них женщин - 38 (72%), мужчин - 15 (28%).

Неврологический статус анализировали в 1-3-и сутки госпитализации и на момент выписки. Оценивали состояние высшей нервной деятельности, функцию черепных нервов, двигательную, чувствительную, координатор- ную сферы, менингеальные знаки. Для выявления возможных когнитивных нарушений использовали краткую шкалу оценки корковых когнитивных функций (Mini-mental State Examination, MMSE).

Для определения размеров и локализации аневризмы выполняли компью­терную томографическую (КТ) ангиографию на аппарате Discovery CT750HD.

Регистрацию электроэнцефалограмм (ЭЭГ) проводили на многофункцио­нальном компьютерном комплексе «Нейрон-Спектр-5» фирмы «Нейрософт» (Россия). Применяли стандартные отведения. Для проведения спектрального анализа выбирали не содержащие артефакты эпохи длительностью не менее 8 сек. При спектральном анализе значения спектральной мощности (СМ) рас­считывали для всех диапазонов ЭЭГ: дельта (0,5-3,9 Гц), тета (4,0-7,9 Гц), альфа (8,0-13,0 Гц), бета-1 (14,0-19,9 Гц) и бета-2 (20,0-35,0 Гц).

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов магистральных артерий головы и транскраниальное дуплексное сканирование выполняли на ультразвуковом аппарате HD 11 XE (Philips) с использованием линейного дат­чика 3-9 МГц для исследования экстракраниальных артерий и фазированного секторного датчика 2-4 МГц для исследования интракраниальных артерий. Оценивали пиковую систолическую скорость кровотока - Vps (см/сек), макси­мальную конечную диастолическую скорость кровотока - Ved (см/сек), индекс периферического сопротивления (IR - resistive index) в экстракраниальном от­деле внутренней сонной артерии (ВСА), и сегменте М1 средней мозговой арте­рии (СМА). Для оценки степени церебрального ангиоспазма в СМА вычисляли индекс Линдегарда (ИЛ):

ил = VPseCMA

Vps в экстракраниальном отделе ВСА

Функциональное состояние кожной микрогемодинамики (МГД) изуча­ли неинвазивным спекл-оптическим методом с использованием устройства Speckle-SCAN, представляющего собой лазерную спекл-оптическую систему контроля микроциркуляции крови. Устройство разработано и изготовлено в Белорусском государственном университете информатики и радиоэлектро­ники. С помощью данной системы регистрировали, измеряли и проводили расчет амплитудно-частотных характеристик спектров флуктуации интен­сивности спекл-поля, образованного в результате рассеивания лазерного излучения кожными покровами лба [8]. Определяли следующие показатели спектров: мощность спектра S, равную площади под спектральной кривой; среднюю частоту спектра <f>; полосовой коэффициент Kb. Учитывая, что микрогемоциркуляция характеризуется высокочастотными сигналами, спек­тры рассчитывали в диапазоне частот 40-1000 Гц. Алгоритм исследования реактивности сосудов микрогемоциркуляторного русла кожных покровов лобной области включал проведение гиперкапнической функциональной пробы с задержкой дыхания (ЗД) для оценки исходного уровня параметров кожной МГД при спокойном дыхании, затем после окончания ЗД, продолжа­ющейся 25-30 сек. Регистрацию осуществляли в течение 5 мин после восста­новления дыхания с фиксацией результатов каждую минуту (гиперкапниче­ский тест с оценкой вазодилатационного резерва).

Биохимические исследования включали определение концентрации лактата, пирувата и их соотношения [9]; содержание продуктов, реагирую­щих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П) по методике, модифицированной В.А. Костюком [10]. Количественное определение общей антиоксидантной активности (ОАА) в сыворотке определяли спектрофотометрически с помо­щью набора реагентов «Оксистат» производства ИБОХ НАНБ (РБ). Активность ОАА выражается в размерной молярной концентрации тролокса (водорас­творимого аналога витамина Е). Считается, что альфа-токоферол (основной компонент витамина Е) - это наиболее распространенный природный анти­оксидант, содержащийся в сыворотке и в плазматических клеточных мембра­нах, оказывающий влияние на содержание продуктов ПОЛ [11]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в цельной крови изучали по реакции суперок- сидзависимого окисления кверцетина [12], активность каталазы в плазме крови - по методу [13].

Лечение АА включало хирургические вмешательства: клипирование анев­ризмы сосудов головного мозга или эндоваскулярные методы. Показания к оперативному лечению по поводу аневризм без разрыва определяются ин­дивидуально для каждого пациента с учетом топографических особенностей, размера, расположения аневризмы, а также ожидаемой продолжительности жизни пациента с расчетом риска первичного разрыва аневризмы, соглас­но рекомендациям исследования ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) [14]. Эндоваскулярному лечению подлежат артериаль­ные аневризмы задних отделов виллизиева круга, основной и позвоночных артерий и их ветвей.

Пациенты в основной группе получали противоэпилептическую терапию: карбамазепин 200 мг по 1 таб. 3 раза в день. После оперативного лечения открытым доступом пациенты получали следующее лечение: дексаметазон внутримышечно по схеме 6 дней; цефалексин по 2 г внутривенно капельно 5 дней; амикацин по 1 г внутривенно капельно 5 дней; эмоксипин по 30 мл 6 дней; диавитол по 20 мл 6 дней; эуфиллин по 10 мл 2 дня; нистатин по 1 таб. 3 раза в день в течение 7 дней.

При статистической обработке полученных данных применяли програм­му Statistica 10.0. Проверку числовых значений на нормальность распреде­ления проводили с помощью критерия Шапиро - Уилка. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M+SD) либо среднего арифметического и 95%- го доверительного интервала (М±95% ДИ), при распределении, отличном от нормального, - медианы (Ме) и интервала между 25-м и 75-м процентилями. Качественные признаки оценивали с помощью критерия хи-квадрата (х2). Ста­тистическую значимость между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением, критериев Манна - Уитни либо Вилкоксона для данных с распределением, отличным от нормаль­ного. Статистически значимыми являются результаты при p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** В основную группу вошли 17 пациентов с эпилептическими приступами на фоне неразорвавшихся АА. Распределение аневризм по локализации было следующим: у 9 человек (52,9%) обнаружена аневризма средней мозговой артерии (СМА), у 5 (29,4 %) - внутренней сонной артерии (ВСА), у 3 человек (17,7%) - передней мозговой - передней соедини­тельной артерий (ПМА-ПСА). Медиана размера аневризмы в данной группе пациентов по данным КТ-ангиографии составила 9,0 (7,0-14,5) мм.

Время возникновения эпиприступов до выявления аневризм варьирова­ло от 3 дней до 30 лет. В 5 случаях это были простые парциальные присту­пы, временами со вторичной генерализацией. В 12 случаях приступы носили генерализованный тонико-клонический характер. Неврологический статус у 16 пациентов (94%) до операции был без очаговой симптоматики. У одной пациентки (9%) в неврологическом статусе имел место правосторонний геми­парез на фоне инфаркта мозга (ИМ). Когнитивные функции по шкале MMSE до операции были оценены у 13 пациентов основной группы. Среднее значение составило 27,2±3,3 балла, что свидетельствует о легком снижении когнитив­ных функций.

Всем пациентам выполнено нейрохирургическое лечение: 11 (64,7%) - клипирование шейки аневризмы, 4 (23,5%) - произведено эндоваскулярное выключение аневризмы, 2 пациентам (11,8%) были выполнены экстраинтра- краниальные широкопросветные анастомозы аутотрансплантантами. После оперативного лечения у 4 пациентов (23,5%) развился гемодинамический ИМ.

В контрольную группу вошли 19 пациентов с неразорвавшимися АА. Рас­пределение аневризм по локализации в сосудистой системе мозга было сле­дующим: у 13 человек (68,4%) выявлена аневризма ВСА, у 3 человек (15,8%) - СМА, у 3 (15,8%) - ПМА-ПСА. Медиана размера аневризмы в данной группе пациентов составила 6,0 (5,0-13,0) мм.

Неврологический статус у 18 пациентов до операции был без очаговой симптоматики; у 1 человека имели место признаки поражения правого гла­зодвигательного нерва. Когнитивные функции были оценены у 15 пациентов. Среднее значение в данной группе по шкале MMSE составило 28,9±2,1 балла, что свидетельствует об отсутствии нарушений когнитивных функций у этих пациентов.

Нейрохирургическое лечение выполнено 15 пациентам (79%): 10 пациен­там (66,7%) произведено эндоваскулярное выключение аневризмы (установ­ка стента в проекции шейки аневризмы, эмболизация аневризмы микроспи­ралями), 5 пациентам (33,3%) - выполнено клипирование шейки аневризмы.

Общая сравнительная характеристика пациентов обеих групп представле­на в табл. 1.

При сравнительной характеристике пациентов обеих групп показано, что в основной группе доминировали АА СМА (р*=*0,018), а в контрольной - АА ВСА (р*=*0,019). Также выявлена тенденция (р=0,09) большего размера аневризмы в основной группе по сравнению с контрольной.

Выполнен визуальный анализ ЭЭГ пациентов основной и контрольной групп до операции. В основной группе ЭЭГ записана 9 пациентам (52,9%), в контрольной - 16 пациентам (84,2%). В основной группе пациентов в отличие от контрольной изменения биоэлектрической активности мозга установлены у 2 пациентов (22%). В обоих случаях имели место по 2 вида нарушений. У одно­го пациента (11%) региональная медленно-волновая активность и региональ­ная эпилептиформная активность (РЭА) совпадают со стороной локализации аневризмы. У одного пациента (11%) помимо РЭА выявлена пароксизмальная генерализованная медленно-волновая активность в дельта-диапазоне.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп до операции

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Основная группа, n=17** | **Контрольная группа, n=19** | **Р** |
| Возраст, лет | 50,5±15,3 | 49,1±13,1 | 0,67 |
| Пол: мужчины женщины | 8  9 | 5  14 | 0,19  0,19 |
| Распределение аневризм по локализации:  СМА  ВСА  ПМА-ПСА | 9 чел. (52,9%)  5 чел. (29,4%)  3 чел. (17,7%) | 3 чел. (15,8%)  13 чел. (68,4%)  3 чел. (15,8%) | 0,018  0,019  0,88 |
| Размер аневризмы, мм | 9,0 (7,0-14,5) | 6,0 (5,0-13,0) | 0,09 |
| MMSE, балл | 27,2±3,3 | 28,9±2,1 | 0,1 |

Следовательно, при проведении визуального анализа межприступной ЭЭГ нарушения биоэлектрической активности мозга установлены в группе паци­ентов с эпилепсией на фоне неразорвавшейся АА в 22% случаях.

Выполнен сравнительный анализ СМ всех ЭЭГ-ритмов у пациентов основ­ной и контрольной групп. Статистической разницы ни по одному ритму при локализации аневризмы у пациентов слева не обнаружено. При локализации АА справа достоверной разницы по оценке СМ тета-, дельта- и бета-ритмов также не выявлено. В то же время установлено статистически значимое сни­жение СМ альфа-ритма у пациентов основной группы по сравнению с кон­трольной практически по всем отведениям ЭЭГ, за исключением F8, при лока­лизации аневризмы справа.

Показано возрастание СМ тета-ритма в отведениях С3 и Т3 при локализа­ции аневризмы СМА слева. При локализации аневризмы СМА справа обнару­жено повышение СМ тета-ритма в отведении Т4 и дельта-ритма в отведениях С4 и Т4.

Следовательно, спектральный анализ биоэлектрической активности го­ловного мозга у пациентов основной группы с эпилептическими приступами продемонстрировал значимое возрастание СМ тета- и дельта-ритма на сто­роне выявления АА СМА в центральных отведениях С3-С4 и наиболее эпиле- тогенно уязвимых отведениях височной области Т3-Т4, а также снижение СМ альфа-ритма при локализации АА справа.

У пациентов с неразорвавшимися АА основной и контрольной групп в 1-2-е сутки после госпитализации и на момент выписки из стационара ис­следованы скоростные характеристики церебрального кровотока в сегменте М1 СМА и экстракраниальном отделе ВСА на стороне аневризмы и интактной стороне, а также определен ИЛ.

В основной группе показатели УЗИ БЦА и ТКДГ проанализированы у 13 че­ловек, из них у 6 пациентов диагностирована мешотчатая аневризма СМА, у 4 - ВСА, у 3 - ПМА-ПСА.

При анализе линейных скоростей и IR в СМА и ВСА со стороны локализа­ции аневризмы и интактной стороны у пациентов основной группы до лече­ния не установлено статистически значимых различий между собой. В то же время показано повышение значения ИЛ в аневризматически измененных СМА (р=0,017) по сравнению с интактной стороной. После комплексного ле­чения у пациентов выявлено достоверное повышение Vps (р=0,012) и Ved (р=0,004) в аневризматически измененном сосуде по сравнению с интактной стороной (табл. 2).

Проведен анализ результатов УЗИ БЦА и ТКДГ у 15 пациентов контроль­ной группы, из них у 3 человек диагностирована мешотчатая аневризма СМА, причем у одного из них - левой и правой СМА; у 10 - ВСА, у 2 - ПМА-ПСА.

Таблица 2

Показатели кровотока в сегменте М1 СМА у пациентов основой группы до и после лечения, M±SD

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Основная группа** | | | |
| **До лечения** | | **После лечения** | |
| **Сторона аневризмы** | **Интактная сторона** | **Сторона аневризмы** | **Интактная сторона** |
| Vps, см/сек | 80,5±18,7 | 87,2±22,4 | 95,3±13,1, р=0,012 | 61,7±12,7 |
| Ved, см/сек | 34,5±8,1 | 37,0±10,9 | 43,5±8,6, р=0,004 | 23,7±5,0 |
| IR | 0,56±0,06 | 0,58±0,06 | 0,54 ±0,05 | 0,61 ±0,04 |
| ИЛ | 1,07±0,33, р=0,017 | 0,88±0,25 |  | |

Примечание: р - достоверность различий по сравнению с данными интактной стороны.

При анализе линейных скоростей, IR и ИЛ в артериях со стороны локализации аневризмы и интактной стороны у пациентов данной группы до лечения и по­сле не установлено статистически значимых различий между собой.

При изучении сосудистой реактивности установлено, что в основной группе пациентов с эпилептическими приступами на стороне АА в ответ на ЗД в 75% случаев (6 человек) зарегистрированы парадоксальные реакции, в отличие от результатов исследования гиперкапнических реакций сосудов у пациентов контрольной группы и у здоровых лиц в аналогичных условиях (р<0,001), без установления межполушарной асимметрии у пациентов этой группы. Парадоксальные вазоконстрикторные реакции на ЗД проявлялись в уменьшении мощности спектра S на 22-59% в сравнении с первоначальными данными с максимальным снижением значений S спустя 3 мин после восста­новления дыхания (р=0,028). Паттерн изученных сосудистых реакций на ЗД отражает нарушение механизмов вазодилатации у пациентов с АА и эпилеп­тическими приступами с формированием вазоконстрикции в постгиповенти- ляционном периоде, что связано с развитием гипоксии, более выраженной на стороне АА и ведущей к дисфункции эндотелия.

Комплексное лечение пациентов основной группы оказывало позитив­ное влияние, которое проявилось в тенденциях к увеличению числа лиц с адекватными реакциями на ЗД до 37,5% случаев и к снижению с парадок­сальными - до 62,5%, что статистически не отличалось от характера реакций, выявленных на стороне без аневризмы, а также на аналогичной стороне у этих пациентов до лечения, но превышало число парадоксальных сосудистых ре­акций на гиперкапнию по сравнению с пациентами контрольной группы без эпилептических приступов (р=0,03). Динамика спекл-оптических показателей при проведении пробы с ЗД представлена в табл. 3, из которой видно, что спу­стя 3 мин после восстановления дыхания появилась тенденция к возрастанию мощности спектра на фоне снижения f, а также к уменьшению Kb на 2-й мин.

У пациентов контрольной группы на стороне с АА в 57% случаев (12 че­ловек) зарегистрированы адекватные реакции сосудов микрогемоциркуля- торного русла кожных покровов лба на гиперкапнию, что статистически не отличалось от показателей здоровых лиц и данных сосудистой реакции па­циентов этой же группы на стороне АА. В течение 1-й и 2-й мин после оконча­ния ЗД адекватные реакции на стороне с АА наблюдали в 100% случаев. При этом мощность спектра S увеличивалась на 37,5% (р=0,005) на фоне снижения средней частоты спектра на 10% (р=0,04) и тенденции к уменьшению поло­сового коэффициента Kb (-13%) по сравнению с исходными результатами. По данным спекл-оптических показателей, количественные значения сосудистых реакций на ЗД в этой группе на стороне с диагностированной АА статисти­чески значимо не отличались от показателей здоровых лиц и на контралате­ральной стороне. Следовательно, нарушение вазодилататорных механизмов сосудов микрогемоциркуляторного русла кожных покровов лобной области у пациентов контрольной группы проявлялось только развитием у 43% паци­ентов парадоксальных сосудистых реакций при выполнении этого дыхатель­ного теста с ЗД.

После оперативных вмешательств и комплексного лечения на момент выписки число лиц с адекватными сосудистыми реакциями на гиперкапнию возросло до 80% случаев (16 человек) по сравнению с данными до лечения,

Таблица 3

Динамика показателей адекватной реакции кожного кровотока в области лба на ЗД у пациентов с наличием эпилептических приступов на стороне с АА после лечения (медиана и квартили), n=8

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **До ЗД** | **Период восстановления дыхания** | | | | |
| **1 мин** | **2 мин** | **3 мин** | **4 мин** | **5 мин** |
| S, отн. ед. | 948 653-3142 | 1412 775-4259 | 1585 918-6064 | 1357 1289-5233, р=0,06 | 2143 1175-5032 | 1294 1077-3512, р=0,06 |
| <f>, Гц | 186 153-245 | 164 145-181 | 153 133-181 | 151 133-156, р=0,06 | 142  134-197 | 161  152-180 |
| Kb, отн. ед. | 0,43 0,33-0,53 | 0,35 0,26-0,44 | 0,34 0,29-0,39, р=0,06 | 0,33  0,25-0,36 | 0,33  0,25-0,49 | 0,36  0,3-0,4 |

в чем проявилось положительное влияние проведенного лечения. В тече­ние 1-й и 2-й мин после окончания ЗД адекватные реакции на стороне с АА оставались своевременными и наблюдались в 100% случаев, так же как и до проведения операции. Однако после операции адекватная направленность изменений мощности спектра S зарегистрирована только в первые 2 мин по­сле восстановления дыхания с последующими разнонаправленными недо­стоверными изменения значений S. При этом сравнительный анализ сдвигов S на стороне с АА до лечения с изменениями сосудистых реакций на ЗД по­сле лечения установил тенденцию к снижению выраженности вазодилатации на момент выписки (р=0,06): до лечения прирост значений S в 1-ю и 2-ю мин после восстановления дыхания составил 37% (р=0,005) и 23% (р=0,09) соот­ветственно, а после лечения - 2,5-4,5% (р>0,05). Незначительные изменения зарегистрированы и в отношении средней частоты спектра, которые колеба­лись от -2,6 до 4,8% в разные периоды наблюдения без отличий от реакций <f> на здоровой стороне. Количественные значения сосудистых реакций на ЗД в этой группе на стороне с диагностированной АА, по данным полосового коэффициента, статистически значимо не отличались от здоровых лиц и ре­зультатов, установленных на контралатеральной стороне (табл. 4). Наблюда­емые нестабильные и сниженные по величине сосудистые реакции на ЗД на момент выписки можно объяснить результатом адаптационных перестроек механизмов регуляции сосудистых реакций в послеоперационном периоде в этой группе пациентов.

Следовательно, комплексное лечение, вызывая возрастание числа паци­ентов контрольной группы с адекватной сосудистой реактивностью на ЗД, не способствовало активизации реакций кожного русла лобной области на

Таблица 4

Динамика показателей кожного кровотока в области лба на ЗД на стороне с АА у пациентов с эпилептическими приступами после лечения (медиана и квартили), n=8

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **До ЗД** | **Период восстановления дыхания** | | | | |
| **1 мин** | **2 мин** | **3 мин** | **4 мин** | **5 мин** |
| S, | 948 | 1412 | 1585 | 1357 | 2143 | 1294 |
| отн. ед. | 653-3142 | 775-4259 | 918-6064 | 1289-5233, р=0,06 | 1175-5032 | 1077-3512, р=0,06 |
| <f>, | 186 | 164 | 153 | 151 | 142 | 161 |
| Гц | 153-245 | 145-181 | 133-181 | 133-156, р=0,06 | 134-197 | 152-180 |
| Kb, | 0,43 | 0,35 | 0,34 | 0,33 | 0,33 | 0,36 |
| отн. ед. | 0,33-0,53 | 0,26-0,44 | 0,29-0,39, р=0,06 | 0,25-0,36 | 0,25-0,49 | 0,3-0,4 |

гиперкапнию, которые в количественном отношении были менее выражены, чем до операции (р=0,06).

В табл. 5 представлены биохимические данные у пациентов основной группы до и после лечения. При анализе биохимических данных на момент госпитализации у пациентов основной группы установлено статистически значимое повышение концентрации лактата и соотношения Л/П, что косвенно указывает на наличие гипоксических изменений в церебральных структурах, развивающихся при АА. Выявлено повышение концентрации ТБК-П (р=0,0009), снижение ОАА сыворотки (р=0,008) на фоне возрастания активности каталазы (р=0,007) по сравнению с данными здоровых лиц.

После проведенного лечения, включая оперативное вмешательство и ле­карственные средства, у пациентов этой группы наблюдали возрастание со­отношения Л/П до 15,0 (12,1-16,1) и тенденцию к уменьшению концентрации ТБК-П до 2,2 (1,7-2,7) мкмоль/м (р1=0,067) по сравнению с исходными данны­ми. При этом активность СОД достоверно (р1=0,043) увеличилась относитель­но данных до лечения. В то же время сохранялось снижение ОАА крови до 1,4 (1,2-1,8) ммоль/л по сравнению с нормой (р=0,045). Каталазная активность уменьшилась и достоверно не отличалась от данных здоровых лиц.

В табл. 6 представлены биохимические данные у пациентов контрольной группы до и после лечения.

Таблица 5

Метаболиты углеводного обмена, показатели про-, антиоксидантной системы в крови у пациентов основной группы до и после лечения (медиана и квартили)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Здоровые лица, n=27** | **Основная группа, n=15** | |
| **до лечения** | **послелечения** |
| Лактат, ммоль/л | 1,03 (0,84-1,35) | 1,8 (1,3-2,7), р=0,006 | 2,2 (1,7-2,2) |
| Пируват, ммоль/л | 0,11 (0,09-0,17) | 0,1 (0,09-0,12) | 0,14 (0,11-0,14) |
| Лактат/ пируват | 9,6 (6,7-14,0) | 13,7 (10,6-16,9), р=0,002 | 15,0 (12,1-16,1) |
| ТБК-П, мкмоль/л | 1,8 (1,6-2,7) | 3,2 (2,7-3,5), р=0,0009 | 2,2 (1,7-2,7), р1=0,067 |
| СОД, Е/мл | 99,6 (85,8-117,6) | 93,5 (56,5-109,0) | 133,0 (69,9-147,6), р1=0,043 |
| Каталаза, усл. ед./схмл | 18,0 (13,2 -22,2) | 39,0 (21,0-90,6), р=0,007 | 23,4 (14,4-31,2) |
| ОАА, ммоль/л | 2,4 (1,9-3,4) | 1,9 (1,7-2,0), р=0,008 | 1,4 (1,2-1,8), р=0,045 |

Примечания:

Здесь и в табл. 6: р - достоверность различий по сравнению с данными здоровых лиц (критерий Манна - Уитни); р1 - по сравнению с данными до лечения (критерий Вилкоксона).

Таблица 6

Метаболиты углеводного обмена, показатели про-, антиоксидантной системы в крови у пациентов контрольной группы до и после лечения (медиана и квартили)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Здоровые лица, n=27** | **Контрольная группа, n=19** | |
| **до лечения** | **послелечения** |
| Лактат, ммоль/л | 1,03 (0,84-1,35) | 1,3 (1,1-1,7), р=0,03 | 1,4 (1,1-1,7) |
| Пируват, ммоль/л | 0,11 (0,09-0,17) | 0,08 (0,07-0,09) | 0,09 (0,08-0,09) |
| Лактат/ пируват | 9,6 (6,7-14,0) | 18,1 (15,8-21,7), р=0,0001 | 13,1 (11,9-17,3), р=0,039, р1=0,046 |
| ТБК-П, мкмоль/л | 1,8 (1,6-2,7) | 2,1 (1,6-2,7) | 2,6 (2,1-2,8) |
| СОД, Е/мл | 99,6 (85,8-117,6) | 93,3 (73,0-117,0) | 85,3 (62,5-101,0) |
| Каталаза, усл. ед./схмл | 18,0 (13,2 -22,2) | 30,6 (16,8-61,2), р=0,048 | 16,2 (9,6-22,8) |
| ОАА, ммоль/л | 2,38 (1,9-3,37) | 2,3 (1,2-2,4) | 1,9 (1,3-2,4) |

На момент госпитализации у пациентов контрольной группы установле­но статистически значимое повышение концентрации лактата (р=0,03) и со­отношения Л/П (р=0,0001) по сравнению с данными здоровых лиц. В то же время у этих пациентов не выявлено существенного нарушения равновесия в про-, антиоксидантной системе крови за исключением высокой активности каталазы (р=0,048) по сравнению с нормой. На момент выписки у пациентов контрольной группы соотношение Л/П оставалось повышенным и достоверно отличалось от нормальных значений (р=0,039), но была выявлена позитивная динамика относительно исходных данных (р1=0,046).

**Заключение.** При визуальном анализе межприступной ЭЭГ у пациентов основной и контрольной групп изменения биоэлектрической активности го­ловного мозга установлены в 22% случаев в группе с эпилептическими присту­пами на фоне неразорвавшейся АА. Выявлено совпадение региональной мед­ленно-волновой активности и региональной эпилептиформной активности со стороной локализации аневризмы. Спектральный анализ ЭЭГ у пациентов основной группы с эпилептическими приступами продемонстрировал значи­мое возрастание СМ тета- и дельта-ритма на стороне выявления АА СМА в цен­тральных отведениях С3-С4 и наиболее эпилетогенно уязвимых отведениях височной области Т3-Т4, а также снижение СМ альфа-ритма при локализации АА справа.

При оценке показателей кровотока в экстракраниальном отделе ВСА и сегменте М1 СМА на момент госпитализации у пациентов контрольной группы не показано значимого изменения линейных скоростей кровотока, IR и зна­чения ИЛ в аневризматически измененных и интактных сосудах. У пациентов основной группы выявлено достоверное повышение значения ИЛ на стороне аневризмы по сравнению с интактной в пределах вариации нормальных зна­чений. После комплексного лечения у этих пациентов установлено статисти­чески значимое повышение линейных скоростей в прооперированных СМА относительно интактных артерий.

По данным спекл-оптического исследования, у 43% пациентов контроль­ной группы с наличием АА сосудов головного мозга без эпилептических приступов установлено нарушение вазодилататорных механизмов сосудов микрогемоциркуляторного русла кожных покровов лобной области с фор­мированием парадоксальных сосудистых реакций в условиях проведения дыхательной пробы с ЗД. Комплексное лечение оказывало благоприятное действие, способствуя возрастанию количества пациентов с адекватными со­судистыми реакциями на гиперкапнию на стороне с АА до 80% с развитием своевременных, но в количественном отношении менее выраженных реак­ций, чем до операции.

У пациентов основной группы с неразорвавшимися АА и наличием эпи­лептических приступов выявлено более существенное нарушение механиз­мов сосудистой реактивности, чем в контрольной группе. В ответ на ЗД в 75% случаев установлено развитие парадоксальных реакций в постгиповентиля- ционном периоде. Комплексное лечение нормализовало выраженность сво­евременных постгиповентиляционных сосудистых реакций с обеих сторон и приводило к возрастанию числа пациентов с адекватными реакциями на ЗД с 25% до 37,5% с изменением направленности исследуемых показателей в постгиповентиляционном периоде, что свидетельствует о позитивном влия­нии проводимой терапии.

При биохимическом исследовании у пациентов с неразорвавшимися АА и эпилептическими приступами установлены метаболические нарушения, в виде достоверного повышения концентрации лактата и соотношения Л/П, дисбаланса в про-, антиоксидантной системе крови, которые указывают на роль гипоксического фактора в развитии мешотчатых аневризм головного мозга и механизмах эпилептогенеза. После проведенного лечения у пациен­тов в основной группы сохранялось повышенное соотношение Л/П, достовер­но снижалась ОАА крови. В то же время у них установлена нормализация по­казателей прооксидантного состояния крови с возрастанием активности СОД.

Литература

1. Эпидемиология сосудистой эпилепсии в РФ / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, Л.Е. Мильчакова, Ю.Ю. Чурилин [и др.] // II Российский Международный Конгресс «Цереброваскуляр­ная патология и инсульт». - СПб., 2007. - С. 175.
2. Ryvlin, P. Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention / P. Ryvlin, A. Montavont, P. Kahane // Curr. Opin. Neurol. - 2006. - V. 19. - № 2. - P. 194 - 199.
3. Литовченко, Т.А. Эпилепсия и эпилептические припадки после нейрохирургических операций / Т.А. Литовченко, В.А. Флорикян // Укр. вестник психоневр. - 2014. - Т. 22, № 3. - С. 139-145.
4. Chang, S.J. Mitochondrial matters of the brain: mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy / S.J Chang, B.C. Yu // J. of Bioenerg. and Biomembranes. - 2010. - Vol. 42, № 6. - P. 457-459.
5. Zsurka, G. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders with epileptic phenotypes / G. Zsurka, W.S. Kunz // J. of Bioenerg. and Biomembranes. - 2010. - Vol. 42, № 6. - P. 443-448.
6. Free radical production correlates with crll death in an in vitro model of epilepsy / M.V. Frantseva [et al] // Eur. J. Neurosci. - 2000. - № 12. - P. 1431-1439.
7. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy / M.V. Frantseva [et al] // Neuroscience . - 2000. - № 97. - P. 431-435.
8. Дик, С.К. Лазерно-оптические методы и технические средства контроля функцио­нального состояния биообъектов / С.К. Дик. - Минск: БГУИР, 2014. - 235 с.
9. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабо­раторной диагностике / В.С. Камышников. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 920 с.
10. Костюк, В.А. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях / В.А. Костюк, А.И. Потапович // Вопр. мед. химии. - 1987. - № 3. - С.115-118.
11. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с нарушением антиоксидантного статуса организма: методы оценки / В.С. Камыш­ников, П.А. Киселев, Н.Н. Кохнович [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. - 2014. - № 3 (11). - С. 116-133.
12. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксид- дисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Пота­пович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. - 1990. - Т. 36, № 2. - С. 88-91.
13. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк [и др.] // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С.16-19.
14. Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators // New England Journal of Medicine. - 1998. - Vol. 339 (24). - P. 1725-1733.

УДК [616.211:616.321.2]:616-089.844-072.1

Станкевич С.К., Шанько Ю.Г., Смеянович А.Ф., Журавлев В.А., Рубахов А.М. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Эндоскопическая хирургия базальных ликворных фистул

**Резюме.** В последнее время все большую актуальность приобретают мало­инвазивные методы эндоскопической хирургии. Основным преимуществом их является хорошая освещенность и экспозиция операционного поля, сни­жение интраоперационной травмы, отсутствие косметического дефекта. Нами внедрены эндоскопические методы хирургии базальной ликвореи, которые успешно применяются в нейрохирургических стационарах. Приведен анализ результатов хирургического лечения базальных ликворей с применением эн­доскопических методов хирургии ликворных фистул основания черепа.

**Введение.** Базальная (назальная или ушная) ликворея возникает в ре­зультате нарушения целостности таких барьеров, как ситовидная пластинка решетчатой кости, мозговые стенки придаточных пазух носа, спаянная с ко­стями основания черепа твердая мозговая оболочка, которые отграничивают полость носа от субарахноидального пространства. Отмечается ежегодный неуклонный рост количества пациентов с назальной и ушной ликвореей, обу­словленный различными причинами. В современное время в связи с ежегод­ным увеличением количества оперативных вмешательств на придаточных па­зухах носа и основании черепа число случаев с послеоперационной (ятроген­ной) ликвореей увеличивается с каждым годом. Назальная ликворея может быть осложнением после удаления опухолей гипофиза [11], опухолей основа­ния черепа и придаточных пазух носа. Частота возникновения послеопераци­онной ликвореи во многом зависит от опыта хирурга и составляет, по разным источникам, около 16% от всех ликворей [1]. Посттравматическая базальная ликворея встречается у 2-3% пациентов с черепно-мозговой травмой, у ко­матозных пациентов - до 6%, а при переломе костей основания черепа - до 11-30% [4, 3, 7]. Спонтанная базальная ликворея, по различным источни­кам, составляет от 3-4% до 20% среди всех базальных ликворей. Встречается с частотой 2-8 случаев на 4 миллиона населения в год [9].

Продолжающаяся ликворея очень часто (10-25% случаев) приводит к раз­витию гнойного менингоэнцефалита, несмотря на современные методы анти­бактериальной терапии [2]. Также возникают и другие осложнения, такие как внутримозговые абсцессы, пневмоцефалия, атрофия головного мозга. При посттравматической базальной ликворее вероятность развития менингита доходит до 35% [6], а если ликворея продолжается более 3 месяцев, частота менингоэнцефалита возрастает до 60% [5, 7, 8]. Имеется прямая пропорцио­нальная зависимость продолжительности истечения ликвора и частоты воз­никновения менингоэнцефалита: чем дольше продолжается ликворея, тем чаще возникает менингоэнцефалит. По данным различных авторов, около 10% всех менингоэнцефалитов имеют этиологическую причину - назальную или ушную ликворею [7].

**Цель исследования.** Оценить результаты хирургического лечения 64 па­циентов с назальной и ушной ликвореей с применением эндоскопических трансназальных и транскраниальных методов пластики ликворных фистул основания черепа.

**Материалы и методы.** В настоящее время в современной нейрохирургии все большую актуальность приобретают эндоскопические методы хирургиче­ского лечения базальной ликвореи. Их основными преимуществами являются минимальная инвазивность, снижение интраоперационной травмы, отсут­ствие косметического дефекта, хорошая экспозиция и освещенность опера­ционного поля.

В современной литературе отсутствует единство во взглядах на методы хирургического лечения базальных ликворей и выбор оптимальной хирур­гической методики. Современные зарубежные научные публикации имеют противоречивый характер в этом направлении.

С 2008 г. нами внедрены эндоскопические методы хирургического закры­тия ликворных фистул основания черепа различными аутотрансплантатами с применением латексной клеевой композиции в нейрохирургических отде­лениях УЗ «5-я ГКБ г. Минска», которые успешно применяются в РНПЦ невро­логии и нейрохирургии. Эндоскопические методы менее травматичные, чем стандартная краниотомия. При выполнении таких операций источник света максимально приближен к операционному полю, что не создает тени в глу­бине раны. Оптическая система эндоскопа позволяет иметь обзор на 360°. Ис­пользование сменной угловой оптики позволяет контролировать все участки операционного поля. Малая травматичность операции позволяет сократить пребывание пациента в стационаре и способствует раннему восстановлению трудоспособности.

С 2013 г. в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохи­рургии вместо стандартного транскраниального микрохирургического метода пластики ликворных фистул нами разработан и внедрен транскраниальный эндоскопический метод. Особенность метода состоит в том, что через мини­мальное трепанационное окно (2,0х3,0 см) вдоль основания черепа вводится тубус эндоскопа и операция выполняется при минимальной травматизации тканей и отсутствии тракции мозга. Пластика ликворной фистулы осуществля­лась после тщательного гемостаза мышечным, жировым или фасциальным аутотрансплантатом с применением синтетической латексной клеевой ком­позиции, коллагеновой фибрин-тромбиновой губки Тахокомб®, гидрогелево­го клея DuraSeal в различных сочетаниях. В послеоперационном периоде у пациентов практически отсутствует косметический дефект.

Стандартный трансназальный эндоскопический доступ имеет несколько этапов и осуществляется, как правило, через носовой ход пациента на сторо­не ликвореи. С целью снижения отека и кровоточивости слизистой оболочки в носовой ход вставлялась турунда, пропитанная раствором вазоконстрик­тора (ксилометазолин 0,1%, нафтизин 0,1%). Если ликворная фистула находи­лась в клиновидной пазухе, то для выполнения пластики необходимо было выполнять трепанацию ее передней стенки. При локализации ликворной фи­стулы в доступном для визуализации месте после выведения по люмбальному дренажу 50-80 мл ликвора выполнялась ее пластика различными методами с использованием аутотканей (жировой лоскут, костные фрагменты), клеевой композиции, фибрин-тромбиновой губки Тахокомб®.

В настоящий момент существует множество методик пластики ликворных фистул основания черепа. Каким бы способом не выполнялась пластика, ос­новная задача - это восстановление барьера между полостью черепа и поло­стью носа или околоносовой пазухой с наименьшим риском травматизации, развития внутричерепной инфекции и рецидива ликвореи.

При транскраниальном эндоскопическим методе ликворная фистула укрывалась послойно, герметизируя поэтажно все оболочки мозга. Для пла­стики использовался аутолоскут (фасциальный, жировой, мышечный) взятый с в/3 бедра или с височной мышцы с использованием синтетического латекс­ного клея (ЛТК ООО «ТМП» ТУ 9398-001-73356905-2011). При укрытии дефек­тов учитывалось возможное повышение внутричерепного давления, поэтому аутотрансплонтат должен был превышать по размерам дефект и своими кра­ями заходить по всему периметру за границы дефекта. Сверху на края ауто­трансплантата с целью герметизации укладывались пластинки фибриноген- тромбиновой губки Тахокомб.

При трансназальном эндоскопическом доступе при наличии ликворной фи­стулы в клиновидной пазухе применялся метод тампонады полости основной пазухи свободным жировым аутолоскутом с использованием синтетического латексного клея (ЛТК ООО «ТМП» ТУ 9398-001-73356905-2011), который обту­рировал пазуху, выполняя роль пробки. После операции выполнялась тампо­нада носовых ходов мазевыми турундами.

Оперативные вмешательства выполнялись под эндотрахеальным нар­козом. Всем пациентам устанавливался постоянный люмбальный дренаж с целью разгрузки желудочковой системы на 5-7 суток. Пациент размещался на операционном столе в положении лежа на спине. Для выполнения транс­краниального эндоскопического доступа голова разгибалась на 15-30°, для выполнения трансназального эндоскопического доступа голова сгибалась на 15-30° и фиксировалась в скобе Mayfield-Kees. Вторым этапом производился забор аутотрансплантата (фасция, мышца, аутожировой лоскут) для выполне­ния пластики ликворной фистулы. Вид и размеры аутотрансплантата зависели от размеров и локализации фистулы, определяемых по данным предопераци­онного обследования.

Выбор метода лечения осуществлялся с учетом локализации ликворной фистулы и ее размерами, а также индивидуальных анатомо-физиологических особенностей каждого пациента. Транскраниальный эндоскопический доступ применялся при локализации ликворной фистулы на передней или средней черепной ямке, в латеральной стенке клиновидной пазухи при повышенной ее пневмотизации. Трансназальный эндоскопический доступ применялся при на­личии ликворной фистулы в клиновидной или решетчатой пазухе и анатомиче­ских особенностей хирургического коридора. Когда причиной ликвореи явля­лось менингоэнцефалоцеле (мозговая грыжа), производилась ее облитерация.

Нами было выполнено 64 эндоскопических оперативных вмешательства при пластике ликворных фистул основания черепа различной локализации и этиологии: 38 (59,4%) пациентам - трансназальным эндоскопическим до­ступом, 26 (40,6%) - транскраниальным эндоскопическим доступом. Из них 23 (35,9 %) мужчины и 41 (64,1%) женщина.

В основном это были пациенты со спонтанной базальной ликвореей - 39 (60,1%), 12 (18,8%) пациентов с посттравматической ликвореей, послеопе­рационная ликворея была у 13 (20,3%) пациентов. У 3 (4,7%) пациентов - ото- ликворея, остальные были с назальными ликвореями. По локализации фи­стулы пациенты распределились следующим образом: основная пазуха - 32 (50,0%), решетчатая кость - 29 (45,3%), пирамида височной кости - 3 (4,7%). По длительности ликвореи в дооперационном периоде группы принципиально не отличались. В основном ликворея продолжалась от 1 до 12 месяцев. Около половины пациентов в анамнезе перенесли менингоэнцефалит - 31 (48,4%).

**Результаты и обсуждение.** Мы сравнивали результаты хирургического ле­чения пациентов с применением эндоскопических методов с группой пациентов, оперированных стандартным транскраниальным микрохирургическим мето­дом. Группу контроля составили 33 пациента, которые были прооперированы с 2008 по 2014 г. в нейрохирургических отделениях УЗ «5-я ГКБ г. Минска» и РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Оценивали наличие послеоперацион­ных осложнений в раннем послеоперационном периоде, рецидива ликвореи, длительность послеоперационных койко-дней.

Осложнения, которые наблюдались в раннем послеоперационном перио­де, представлены в таблице.

Анализируя осложнения, видно, что основная масса (75,6%) осложнений наблюдается у пациентов, оперированных транскраниальным микрохирурги­ческим методом.

Определение отсутствия рецидива ликвореи основывалось на выпол­нении контрольных обследований (СКТ-цистернография, двухэнергетиче­ская СКТ-цистернография методом цветного картирования, радиоизотопная сцинтиграфия). Рецидивы ликвореи в эндоскопической группе наблюдались в 8 (12,5%) случаях, которые были устранены повторными оперативными вме­шательствами. В группе контроля - 3 (9%). При статистическом анализе обеих групп на вероятность развития рецидива ликвореи в послеоперационном пе­риоде непараметрическим методом х2 (р=0,274), группы по количеству реци­дивов статистически не отличались.

Средний показатель послеоперационных койко-дней после эндоскопиче­ских операций составил 10,8 койко-дня. У пациентов, оперированных обыч­ным транскраниальным микрохирургическим методом, послеоперационный койко-день составил 14,9.

Большое значение имело правильное ведение пациента в раннем по­слеоперационном периоде. Соблюдение постельного режима, установка

Послеоперационные осложнения хирургии базальных ликворей

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Осложнения** | **Транскраниальные** | **Эндоскопические** | |
| **Транскраниальные** | **Трансназальные** |
| Аносмия | 12 | 11 | - |
| Повреждение n. suprorbitalis | 29 | - | - |
| Гидроцефалия | 1 | - | - |
| Пневмоцефалия | - | - | 1 |
| Гематома | - | 1 | 1 |
| Другие неврологические нарушения | 11 | 2 | 1 |

люмбального дренажа с целью поддержания внутричерепной гипотонии, адекватная дегидратационная и антибактериальная терапия предотвраща­ют развитие послеоперационных осложнений и рецидива ликвореи [10].

**Выводы:**

1. Результат хирургического лечения пациентов с базальными ликвореями в основном зависит от правильного выбора оптимального хирургического доступа, который должен подбираться индивидуально каждому пациенту в зависимости от размеров и локализации ликворной фистулы основания черепа. Доступ должен обеспечить хорошую визуализацию, возможность подхода к ликворной фистуле с минимальной тракцией мозговой ткани.
2. Предложенные нами методы эндоскопической транскраниальной и транс­назальной хирургии базальных ликворных фистул основания черепа сравнимы по эффективности с традиционным транскраниальным микро­хирургическим методом, но менее травматичны и сопровождаются значи­тельным снижением длительности стационарного лечения и количества послеоперационных осложнений.

Литература

1. Kapitanov D.N., Lopatin A.S. (1999) E’ndoskopicheskaya diagnostika i lechenie nazal’noj likvorei i e’ncefalocele perednih otdelov osnovaniya cherepa [Endoscopic diagnosis and treatment of the cerebrospinal fluid rhinorrhea and encephalocele of the anterior skull base]. *Rossijskaya rinologiya*, no 3, pp. 30-39.
2. Konovalov A.N., Lihterman L.B., Potapov A.A. (1998) *Cherepno-mozgovaya travma: klinicheskoe rukovodstvo* [Clinical manual of head injury], Moscow: Antidor, Tom 1, pp. 550. (in Russian)
3. Kornienko V.N., Saakyan O.A. (1984) KT-cisternografiya s amipakom [CT cisternography with amipak]. *Voprosy nejrohirurgii*, no 6, pp. 34-42.
4. Lebedev V.V., Krylov V.V. (2000) *Neotlozhnaya nejrohirurgiya: rukovodstvo dlya vrachej* [Emergency neurosurgery: guide for physicians], Moscow: Medicina, pp. 182-190, 278-281, 568.
5. Livshic L.Ya. (1981) Profilaktika i lechenie gnojnyh oslozhnenij perelomov osnovaniya cherepa, soprovozhdayushhihsya likvoreej [Prevention and treatment of purulent complications of fractures of the skull base accompanied by liquorrhea]*. Sbornik nauchnyh rabot: ChMT i eyo oslozhneniya* [Collection of scientific works: TBI and its complications], Leningrad, pp. 82-85.
6. Lopatin A.S., Kapitanov D.N. (2002) E’ndoskopicheskaya diagnostika i lechenie nazal’noj likvorei [Endoscopic diagnosis and treatment of the cerebrospinal fluid rhinorrhea] *Medicinskaya gazeta* (electronic journal), no 90. Available at: http:// medgazeta.rusmedserv.com/2002/90/article\_190.html (accessed 25 Jul 2013).
7. Ohlopkov V.A., Potapov A.A. (2002) Posttravmaticheskaya bazal’naya likvoreya [Posttraumatic basal liquorrhea]. *Dokazatel’naya nejrohirurgiya* [Evidential neurosurgery], Moscow, pp. 282-312.
8. Pedachenko G.F., Putilin A.I. (1987) Hirurgicheskoe lechenie bol’nyh s travmaticheskoj nazal’noj likvoreej [Surgical treatment of patients with traumatic etiology of the cerebrospinal fluid rhinorrhea]. *Neurosurgery,* no 20, pp. 108-112.
9. Potapov A.A. (2005) Spontannaya kranial’naya likvoreya [Spontaneous cranial liquorrhea]. *Medicinskaya gazeta* (electronic journal), no 67. Available at: http:// medgazeta.rusmedserv.com/2005/67/article\_1394.html (accessed 25 Jul 2013).
10. Kuznecova G.V. (2008) Taktika hirurgicheskogo lecheniya stojkoj nazal’noj likvorei s ispol’zovaniem infrakrasnogo lazernogo izlucheniya [Tactics of surgical treatment for persistent nasal liquorrhea using infrared laser radiation]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij,* no 2, pp. 250-251.
11. Zhuravlev V. (2013) Analiz rezul’tatov hirurgicheskogo lecheniya adenom gipofiza [Analysis of the results of surgical treatment of pituitary adenomas]. *Actual problems of neurology and neurosurgery,* vol. 16, pp. 98-108.

УДК 616.858-089-036.092.17

Лихачёв С.А., Буняк А.Г.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Изменения показателей качества жизни и оценки повседневной активности у пациентов с болезнью Паркинсона в период глубокой стимуляции мозга

**Резюме.** Глубокая стимуляция мозга у пациентов с болезнью Паркинсона не устраняет заболевание, но позволяет уменьшить его проявления, улуч­шить эффективность медикаментозной терапии, снизить дозы принимаемых препаратов. Это приводит к улучшению качества жизни и социальной адап­тации пациентов. В статье представлена динамика показателей качества жизни по шкале PDQ-39 и функциональная способность по шкале повсед­невной активности Schwab&England у пациентов с болезнью Паркинсона, наблюдающихся в РНПЦ неврологии и нейрохирургии в период действия глубокой стимуляции головного мозга. Авторами проведен анализ измене­ния средних показателей по отдельным разделам шкалы PDQ-39 и динамики оценки по шкале повседневной активности Schwab&England у пациентов в период действия глубокой стимуляции мозга за период наблюдения 5 лет. Полученные результаты демонстрируют повышение активности и функцио­нальной независимости пациентов с БП при использовании DBS технологий.

**Введение.** Изучение качества жизни (КЖ) пациентов в последние десяти­летия стало одним из важных показателей как для оценки клинической значи­мости проявлений заболевания, так и оценки эффективности лечения [6, 10]. Кроме этого, оценка КЖ проводится с целью дальнейшего усовершенствова­ния стратегии оказания медицинской помощи населению, особенно с хрони­ческими заболеваниями [2].

Целью лечения болезни Паркинсона (БП), как и любого хронического за­болевания, считается повышение качества жизни и повседневной активности пациентов на фоне положительной клинической динамики при применении оптимальной консервативной терапии. К факторам, снижающим качество жизни и повседневной активности у пациентов с БП, относятся моторные флюктуации и лекарственные дискинезии на фоне приема леводопасодержа­щих лекарственных средств (ЛЛС), непредсказуемые периоды выключения, утренняя и ночная акинезия, постуральная неустойчивость и деформации, падения и застывания, нарушения речи и глотания.

Появление стереотаксической хирургии продемонстрировало возможно­сти функциональной нейрохирургии в коррекции симптомов БП. Вопрос о сте­реотаксическом оперативном лечении пациентов с БП может рассматриваться при отсутствии достаточного эффекта на фоне использования оптимальной консервативной терапии, а также невозможности коррекции побочных эффек­тов ЛЛС [7]. Используются два вида операций: стереотаксическая деструкция и хроническая высокочастотная электростимуляция глубоких структур мозга (deep brain stimulation - DBS) с использованием имплантированных электродов и нейростимулятора [11]. Предпочтение отдается DBS как более современно­му методу нейрохирургического лечения с обязательным учетом показаний и противопоказаний для каждого конкретного пациента [3, 8]. Как и другие спо­собы лечения БП, DBS не устраняет заболевание, но позволяет уменьшить такие проявления болезни, как инвалидизирующий тремор, выраженные моторные флюктуации и леводопа-индуцированные дискинезии, а также улучшить эф­фективность медикаментозной терапии и снизить дозы принимаемых препа­ратов. Это приводит к улучшению качества жизни, повседневной активности и социальной адаптации пациентов. В Республике Беларусь хирургическое ле­чение при БП с использованием DBS проводится на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2011 г. Имеющийся практический опыт и данные мировых ис­следований помогли сформулировать необходимые критерии отбора, позволя­ющие повысить эффективность проводимого лечения, снизить риски развития осложнений, а также разработать тактику ведения пациентов на фоне DBS [4, 5].

Понятие «качество жизни» (КЖ) - это удовлетворенность человека своим физическим, психическим и социальным благополучием; способность пациен­та принимать активное участие в общественной жизни соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни во всех ее аспектах [1]. По определению ВОЗ, термин «качество жизни» обозначает степень соответствия между реальным и желаемым состоянием индивидуума, на которое влияет со­стояние его здоровья, положение в обществе, его цели, планы и возможно­сти [9]. Для оценки КЖ у пациентов с БП были разработаны и внедрены в кли­ническую практику различные количественные шкалы, включающие оценку тяжести двигательных симптомов, социальной активности, эмоционального состояния, когнитивного статуса пациентов. Наиболее подходящей и полной шкалой для оценки различных аспектов КЖ при БП является опросник состо­яния качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона - Parkinson’s Disease Quality of Life Questionnaire-39 (PDQ-39).

Для оценки тяжести клинических проявлений БП и функциональной спо­собности пациента используется общепринятая количественная шкала по­вседневной активности Schwab&England. В ней отражается степень функцио­нальной способности пациента в процентах. При этом 100% соответствует полной функциональной независимости пациента, 0% - полной неподвижно­сти с нарушенными вегетативными функциями.

**Цель исследования.** Оценить динамику показателей качества жизни по шкале PDQ-39 и динамику оценки повседневной активности по шкале Schwab&England у пациентов с болезнью Паркинсона на этапе отбора и в пе­риод действия DBS.

**Материалы и методы.** В группу исследования вошли пациенты с БП, про­шедшие отбор для оперативного лечения с использованием DBS и наблюдаю­щиеся в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Оценка КЖ пациентов с БП про­водилась по опроснику PDQ-39 до оперативного вмешательства, далее через 1 и 6 месяцев, затем через 1, 2, 3 и 5 лет после имплантации нейростимулятора и электродов на протяжении DBS. Период динамического наблюдения соста­вил от 1 месяца до 5 лет.

Все вопросы шкалы PDQ-39 были разделены на восемь разделов: мобиль­ность (М) 1-10-й вопрос, активность повседневной жизнедеятельности (ПА) - 11-16-й вопрос, эмоциональное благополучие (ЭБ) - 17-22-й вопрос, стигмы (С) - 23-26-й вопрос, социальная поддержка (СП) - 27-29-й вопрос, когнитив­ные функции (КФ) - 30-33-й вопрос, общение (О) - 34-36-й вопрос, телесный дискомфорт (ТД) - 37-39-й вопрос. Оценка по разделам проводилась в баллах. Уменьшение балльной оценки соответствует улучшению качества жизни в целом и по отдельным сферам жизнедеятельности.

Динамику по шкале повседневной активности Schwab&England оценива­ли до оперативного вмешательства, далее через 1 и 6 месяцев, затем через 1, 2, 3 и 5 лет после имплантации нейростимулятора и электродов на протя­жении DBS. Методика оценки по шкале Schwab&England выявляла степень недостаточности самообслуживания в процентах. Тестирование проводи­лось в двух противоположных медикаментозных состояниях: off-период вне действия дофаминзаместительной терапии (ДЗТ) и on-период (на фоне ДЗТ). В послеоперационный период off- и on-периоды оценивались при включен­ном нейростимуляторе. Увеличение оценки повседневной активности паци­ента соответствовало улучшению функциональной независимости и активно­сти пациентов.

**Результаты и обсуждение.** За период с 2011 г. по июль 2017 г. включитель­но в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии было проведено обследование 43 пациентов с БП до оперативного вмешательства на этапе отбора. После имплантации электродов в глубокие структуры голов­ного мозга, нейростимулятора в подключичную область в период действия DBS пациенты обследовались через 1 и 6 месяцев, далее через 1, 2, 3, 4 и 5 лет. Из 43 обследованных пациентов - 21 мужчина и 22 женщины в возрасте от 31 до 68 лет (средний возраст составил 55,41±7,45 года). У всех пациентов под­твержден диагноз идиопатической БП, из них 2-2,5-й стадии по Хен - Яру - 26 человек, 3-й стадии по Хен - Яру - 15 человек, 4-й стадии по Хен - Яру - 2 человека. Длительность заболевания до оперативного лечения от 6 до 20 лет (среднее значение - 10,34±3,47 года). У 8 человек срок послеоперационного наблюдения составил более 5 лет, у 17 пациентов - от 2 до 5 лет, у 8 человек - от 1 до 2 лет, у 10 человек - менее 1 года. Мишень для установки электродов: субталамическое ядро (STN) с двух сторон - 32 человека, ядро бледного шара (GPi) c двух сторон - 8 человек, ядро таламуса (Vim) с двух сторон - 2 человека, STN справа, GPi слева (переустановка электрода в связи с развитием гемибал- лизма справа) - 1 человек. Замена нейростимулятора проведена 12 пациентам, из них 2 пациентам - спустя 2 года, 6 пациентам - через 3 года, 4 пациентам - через 4 года после установки. Двум пациентам замена нейростимулятора про­изведена дважды с периодичностью 2 года в связи с высокими показателями стимуляции и быстрым расходом аккумуляторной батареи.

Распределение показателей по разделам шкалы PDQ-39 у пациентов до операции и на протяжении действия DBS представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты распределения показателей оценки по шкале PDQ-39 по разделам у пациентов до и после операции в баллах (mean±SD), (p<0,05)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Период** | **М** | **ПА** | **ЭБ** | **С** | **СП** | **КФ** | **О** | **ТД** | **Общая оценка** |
| До операции | 30±8 | 19±5 | 13±5 | 11±4 | 9±2 | 7±2 | 5±2 | 7±3 | 101,5±20,5 |
| 1 месяц | 22±9 | 13±6 | 9±3 | 8±4 | 11±2 | 7±3 | 5±2 | 6±3 | 79,8±23,5 |
| 6 месяцев | 26±7 | 13±3 | 13±3 | 8±4 | 10±4 | 8±3 | 6±3 | 7±3 | 90,5±19,9 |
| 1 год | 25±10 | 16±6 | 12±6 | 9±4 | 8±3 | 8±3 | 5±2 | 7±2 | 90,8±25,7 |
| 2 года | 30±9 | 15±6 | 14±6 | 9±4 | 9±4 | 8±3 | 7±2 | 8±2 | 98,7±28,8 |
| 3 года | 28±3 | 15±4 | 17±7 | 11±4 | 10±2 | 7,7±1,6 | 6±2 | 8±2 | 94,3±13,1 |
| 4 года | 27±13 | 16±8 | 10±6 | 9±4 | 10±2 | 8±6 | 7±2 | 8±2 | 95±33,6 |
| 5 лет | 31±10 | 20±6 | 14±8 | 10±6 | 11±4 | 11±6 | 9±2 | 10±1 | 116,7±32,9 |

Анализ результатов исследования качества жизни по опроснику PDQ-39 у пациентов с БП после имплантации нейростимулятора в подключичную об­ласть и электродов в глубокие структуры показал, что на фоне DBS положи­тельная динамика отмечалась по разделу «активность повседневной жизне­деятельности» (ПА), снижение по которой составила 6 баллов через 1 и 6 ме­сяцев, 3 или 4 баллов - на протяжении первых четырех лет (p<0,05). При этом пациенты отмечали облегчение при одевании, совершении гигиенических процедур, использовании столовых предметов, что приводило к большей са­мостоятельности и снижению необходимости в посторонней помощи.

У обследованных пациентов показатель, характеризующий облегчение при выполнении привычных занятий, таких как уборка квартиры, поход в ма­газин, приготовление пищи, поездка в транспорте и передвижение по дому и улице, объединенных в раздел мобильности (М), показал положительную ди­намику - уменьшение на 8 баллов через 1 месяц, на 4 балла через 6 месяцев, на 5 баллов через 1 год, с постепенным увеличением до прежних значений через 2 года, что связано с постепенным прогрессированием заболевания.

Положительная динамика отмечалась по разделу стигмы (С), характеризу­ющий отношение пациента к своему заболеванию и реакции окружающих на него, и уменьшилась на 3 балла через 1 и 6 месяцев, на 2 балла - через 1, 2 и 4 года.

Положительный результат также наблюдался по разделу эмоционально­го благополучия (ЭБ), что включало в себя уменьшение чувства подавленно­сти, уныния, тревоги, страха перед будущим и беспричинной грусти. Сниже­ние среднего показателя через 1 месяц составило 4 балла, далее показатель

Таблица 2

Динамика оценки по шкале повседневной активности Schwab&England у пациентов до и после операции в off- и on-медикаментозные периоды Ме (0,25; 0,75), p<0,001

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Shw-Engl** | **До операции** | **Через 1 мес.** | **Через 6 мес.** | **Через 1 год** | **Через 2 года** | **Через 3 года** | **Через 5 лет** |
| **Off (%)** | 40 (30; 50) | 80 (70; 82,5) | 75 (70; 80) | 80 (70; 80) | 80 (70; 80) | 75 (47,5; 80) | 80 (70; 90) |
| **On (%)** | 80 (80; 90) | 100 (90; 100) | 90 (80; 100) | 90 (90; 90) | 90 (80; 90) | 75 (67,5; 80) | 90 (85; 95) |

вернулся к исходным значениям, что связано с необоснованными ожидани­ями пациентов от оперативного лечения. По остальным показателям суще­ственной динамики не наблюдалось.

Динамика показателей по шкале повседневной активности Schwab& England, оценивающая способность пациента жить и функционировать неза­висимо, представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, медиана оценки повседневной активности у па­циентов до операции в off-медикаментозный период составляет 40%, в on- медикаментозный период - 80%, что соответствует критериям отбора для DBS. На протяжении DBS оценка повседневной активности в off-медикаментозный период повышается в два раза с небольшими колебаниями в течение 5 лет на­блюдения: через 1 месяц - 80%, через 6 месяцев - 75%, через 1 год - 80%, через 2 года - 80%, через 3 года - 75%, через 5 лет - 80%, что свидетельствует о повы­шении активности и функциональной независимости пациентов на фоне DBS.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что существенное улучшение показателей КЖ, оцененных с помощью опросника PDQ-39 у па­циентов с БП на протяжении DBS, было по таким разделам, как активность повседневной жизнедеятельности и мобильность, что подтверждается повы­шением оценки функциональной способности по шкале повседневной актив­ности Schwab&England в off-медикаментозный период в два раза с небольши­ми колебаниями в течение 5 лет наблюдения. Оперативное лечение с исполь­зованием DBS при БП приводило к большей самостоятельности пациентов и снижению необходимости в посторонней помощи, что могло отражаться как на эмоциональном благополучии, так и на отношении пациента к своему за­болеванию.

Литература

1. Айвазян, ТА, Исследование качества жизни больных гипертонической бо­лезнью / Т.А. Айвазян, В.П. Зайцев // Кардиология. 1989 - № 9. - С. 43-46.
2. Жукова, И.А. К вопросу о качестве жизни пациентов с болезнью Паркинсо­на / И.А. Жукова, Ф.Ф. Гашилова, Н.Г. Жукова, В.М. Алифи рова // Актуальные вопросы неврологии, г. Томск, 4-5 июня 2008 г. Бюллетень сибирской ме­дицины, 2008. Приложение 1.-С. 229-231.
3. Иллариошкин, С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. Consilium Medicum Приложение Ревматология/Неврология, 2010, - №3. - С. 2-7.
4. Лихачев, С.А. Отбор пациентов с болезнью Паркинсона для стереотакси­ческого оперативного лечения с применением хронической стимуляции глубоких структур головного мозга в Республике Беларусь/ С.А. Лихачев, А.Г. Буняк, И.П. Марьенко, В.В. Ващилин, В.В. Алексеевец // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Сб. науч. тр. Вып. 19 / Под ред. С.А. Лихачева. - Минск, 2016. - С. 96-102.
5. Лихачев, С.А. Тактика лечения пациентов с болезнью Паркинсона на про­тяжении хронической глубокой стимуляции мозга / А.С. Лихачев, В.В. Ва- щилин, А.Г. Буняк, В.В. Алексеевец // Журн. «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа». - 2015. - № 1(25). - С. 107-114.
6. Нодель, М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения болезни Паркин­сона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. - № 2. - С. 3-8.
7. Ferreira, J. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson’s disease / J. Ferreira, R. Katzenschlager, B. R. Bloem // EFNS European Journal of Neurology, 2013, vol. 20, pp. 5-15.
8. Groiss, S. Deep brain stimulation in Parkinson’s disease / Groiss S. // Ther. Adv. Neurol. Disord., 2009, vol. 2, pp. 20-28.
9. Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva: WHO, 2001.
10. Martinez-Martin, P. An introduction to the concept of «quality of life» in Parkinsons disease. J. Neurol. - 1998. - 245 (Suppl. 1), pp. 2-6.
11. Sidiropoulos, C. Surgical Treatment of Parkinson’s Disease / C. Sidiropoulos // Current Treatment Options in Neurology, 2012, vol. 14, pp. 211-212.

УДК 616.831.9-002:615.33

Кубраков К.М., Семенов В.М.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Обоснование применения бета-лактамных антибиотиков при бактериальных менингоэнцефалитах тест-системой «БиоЛактам»

**Резюме.** Оценена возможность определения бета-лактамазной актив­ности (БЛА) цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также проведен анализ соответствия полученных результа­тов данным общепринятых методов бактериологического обследования при бактериальных менингоэнцефалитах (БМ). В ходе проведенного ROC-анализа достоверно (р<0,001) установлено, что уровень БЛА в ЦСЖ, превышающий 20%, указывает на наличие устойчивости к бета-лактамным антибиотикам с чувствительностью 73,68% (95% ДИ 54,1-84,6) и специфичностью 94,64% (95% ДИ 85,1-98,9), при этом площадь поля под кривой AUC=0,854 (95% ДИ 0,767­0,919), что позволяет их исключить у конкретного пациента. Тест-система «БиоЛактам» может успешно использоваться для количественной оценки БЛА ЦСЖ. Получаемые при этом результаты хорошо согласуются с данными иссле­дований с применением диско-диффузионного метода.

**Введение.** В нейрохирургические отделения госпитализируются пациен­ты с травматическими повреждениями и заболеваниями нервной системы. Выполняются оперативные вмешательства на чувствительной нервной ткани, генерируя тем самым многие факторы риска послеоперационных и посттрав­матических осложнений, наиболее частыми из которых являются БМ, а также вентрикулиты [2, 4, 6, 10].

Принято считать, что антибиотики бета-лактамной группы - самые удач­ные антибактериальные препараты с начала эры антибиотиков [3]. Однако ограничением применения препаратов этой группы является высокая рези­стентность к ним микроорганизмов в результате врожденной либо приоб­ретенной способности продуцировать бета-лактамазы - бактериальные фер­менты, инактивирующие бета-лактамные антибиотики путем гидролиза одной из связей бета-лактамного кольца [3, 8]. Устойчивость бактерий к бета-лактам- ным антибиотикам и ингибиторам бета-лактамаз - непрерывно растущая про­блема [2, 9].

Выявление факта продукции бета-лактамаз болезнетворными бактериями и оценка их способности гидролизовать ключевые антибиотики бета-лактам- ного ряда лежат в основе способа коррекции антибактериальной терапии, широко применяемого в практике работы соматических и инфекционных стационаров. Для этого обычно используют диско-диффузионный метод либо (гораздо реже) метод Е-тестов, либо серийных разведений в агаре [1]. Тем не менее перечисленные методы бактериологического анализа имеют наряду с достоинствами и серьезные недостатки. Так, считающийся наиболее точ­ным метод серийных разведений в агаре отличается высокой стоимостью, значительной сложностью проведения, строгими требованиями к качеству питательных сред и соблюдению рекомендованных способов их приготов­ления, а также значительной продолжительностью собственно анализа. Ме­тод Е-тестов прост в исполнении, но наборы реагентов для него чрезвычай­но дороги. В свою очередь диско-диффузионный метод позволяет получить удовлетворительную воспроизводимость результатов только при условии соблюдения достаточно строгих рекомендованных условий тестирования и приготовления расходных материалов [1, 5], что на практике приводит к суще­ственным различиям в результатах данного анализа, получаемых на идентич­ном материале в разных лабораториях.

С целью упрощения, ускорения и удешевления процедуры анализа устой­чивости микроорганизмов к бета-лактамным антибиотикам, а также унифика­ции получаемых результатов разработана тест-система «БиоЛактам». Указан­ная тест-система позволяет количественно оценивать уровень БЛА в биологи­ческих жидкостях (сыворотке крови, спинномозговой жидкости, моче, слюне, мокроте).

**Цель исследования.** Оценить возможности определения БЛА ЦСЖ при помощи тест-системы «БиоЛактам», а также анализ соответствия получае­мых результатов данным общепринятых методов бактериологического об­следования.

**Материалы и методы.** В УЗ «Витебская областная клиническая больница» в нейрохирургическом отделении находился на лечении 31 пациент с тяже­лой и средне-тяжелой черепно-мозговой травмой (n=26), опухолями голов­ного мозга (n=5). Операции были выполнены 28 (90,32%) пациентам по пово­ду острых и хронических субдуральных гематом, опухолей головного мозга. На 4-6-е сутки нахождения в стационаре у пациентов (n=31) были определены клинические признаки МЭ. В неврологическое отделение были госпитализи­рованы 7 пациентов, у которых также были выявлены воспалительные пора­жения оболочек головного мозга, подтвержденные общими и бактериологи­ческими анализами ЦСЖ. Медиана возраста пациентов составила 50,2 (47-54) года. Женщин было 15 (39,47%).

Бактериологический анализ ликвора проводили в Республиканском на­учно-практическом центре «Инфекция в хирургии» и бактериологической ла­боратории УЗ «ВОКБ» с помощью тест-систем (ID 32 E, ID 32 S) на микробиоло­гическом анализаторе АТВ Expression и методом стандартных бумажных дис­ков (Becton Dickinson (США)). Все изученные нами изоляты микроорганизмов были протестированы на предмет устойчивости к оксациллину, цефотаксиму, цефепиму, меропенему и ампициллин/сульбактаму, что должно было позво­лить нам зафиксировать продукцию бета-лактамаз. При этом был использован диско-диффузионный метод в его классическом варианте [1, 5].

Качественная и количественная оценка БЛА ЦСЖ определялась с помо­щью тест-системы «БиоЛактам» (ООО «Сивитал», Республика Беларусь), ре­зультат теста был готов через 1 час.

Для определения диагностических порогов концентрации БЛА ЦСЖ был изучен ликвор 58 пациентов, госпитализированных в плановом порядке в нейрохирургическое отделение по поводу вертеброгенных заболеваний по­звоночника на этапе дооперационного обследования.

Статистический анализ результатов исследования проводился аналитиче­ским пакетом Statistica 10.0 и SPSS 19 с расчетом частоты признака, 95%-го до­верительного интервала (95% ДИ), медианы и интерквартильного интервала Me (LQ-UQ). Для проверки нормальности распределения изучаемых призна­ков применялся тест Колмогорова - Смирнова. Уровень достоверности нуле­вой гипотезы (р) для принятия решения о значимости полученных результатов статистической обработки во всех тестах был принят равным или менее 0,05.

Эффективность диагностических методов (в частности, результатов клини­ческой апробации тест-системы для определения и количественной оценки БЛА ЦСЖ) определялась при помощи ROC-анализа с построением ROC-кривых и расчетом «отсечных» значений БЛА, соответствующих оптимальному сочета­нию чувствительности и специфичности метода. При этом была использована программа для статистических расчетов MedCalc 10.2.

**Результаты и обсуждение.** Клинические симптомы МЭ у 38 пациентов вклю­чали общеинфекционный, гипертензионно-гидроцефальный и менингеальный синдромы. В периферической крови отмечался лейкоцитоз (>11,9x109/л), со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускоренная СОЭ (>31 мм/ч).

Ликвор забирался при проведении спинномозговых пункций в положе­нии на боку с измерением ликворного давления и отправлялся в клиническую лабораторию на общий, биохимический и бактериологический анализы, а так­же на определение уровня БЛА. Учитывались цвет и прозрачность ликвора, содержание глюкозы, белка, хлоридов, клеточный состав.

У пациентов с МЭ (n=38) ликворное давление было повышено до 170 (155-195) мм вод. ст. Цвет варьировал от интенсивно белого до зеленого.

Консистенция и его прозрачность были обусловлены повышенным содержа­нием белка и клеток. Содержание белка оказалось 3,6 (2,0-7,2) г/л, глюкозы - 2,8 (2,0-3,4) ммоль/л. При микроскопии количество лейкоцитов у 13 (34,21%) пациентов не поддавалось подсчету, у оставшихся в среднем составляло 1248 в 1 мкл, при этом более чем в 92% случаях преобладали нейтрофилы.

При бактериологическом исследовании из 38 микроорганизмов были выделены 18 грамположительных штаммов - 47,37% (95% ДИ 30,74-64,00) и 20 грамотрицательных - 52,63% (95% ДИ 36,00-69,26). Идентифицированы 16 изолятов - 42,11% (95% ДИ 25,66-58,55) неферментирующих грамотрица- тельных бактерий (12 штаммов - A. baumannii и 4 - P. aeruginosaе), 10 изоля- тов 26,32% (95% ДИ 11,65-40,98) рода Staphylococcus (S. Aureus - 6 штаммов, 4 - S. epidermidis), 5 изолятов - представители семейства Streptococcaceae - 13,16% (95% ДИ 1,90-24,72), 4 штамма (10,53%) семейства Enterobacteriaceae и 3 изолята рода Enterococcus - 7,89%.

Анализ устойчивости выделенных микроорганизмов к антибиотикам бе- та-лактамного ряда с применением диско-диффузионного метода [1] показал, что 24 штамма из 38 - 63,15% (95% ДИ 58,22-70,68) - оказались устойчивы к оксациллину. Устойчивыми к цефотаксиму и цефепиму были 18 изолятов - 47,36% (95% ДИ 39,12-54,67). Устойчивыми к меропенему оказалось всего 8 микроорганизмов - 21,05% (95% ДИ 12,24-29,73). Устойчивыми к ампицил- лин/сульбактаму оказалось только 3 штамма - 7,89% (95% ДИ 1,31-12,34).

Общеизвестно, что условно-патогенные энтеробактерии, а также стафило­кокки и патогенные грамотрицательные неферментирующие бактерии отли­чаются высоким уровнем продукции бета-лактамаз, нередко превышающим таковой у болезнетворных бактерий [7, 9]. Кроме того, непатогенные энтеро­бактерии свободно обмениваются факторами резистентности (обычно пере­виваемыми R-плазмидами), что было неоднократно документировано в науч­ной литературе [7-9].

При определении БЛА ликвора у пациентов с МЭ его среднее значение ока­залось на уровне 38,9% (95% ДИ 30,73-47,00). Уровень БЛА колебался в преде­лах от минимального выявленного уровня (4,7%) до максимального (88,8%).

Достоверной корреляции между процентным содержанием лейкоцитов в ЦСЖ (R=0,32; р=0,16), белка (R=0,24; p=0,20) и уровнем БЛА выявлено не было.

Ликвор пациентов (n=58) с вертеброгенными заболеваниями позвоноч­ника (контрольная группа) был бесцветный, прозрачный, характеризовался нормотензией - 110 (90-135) мм вод. ст., с наличием белка Me=0,58 (0,35­0,92) г/л и цитоза Ме=4 клетки в 1 мкл. Уровень БЛА ЦСЖ составил 12,04% (95% ДИ 10,50-13,59), максимальное значение было 27,07%, минимальное - 0,9%.

Достоверных ранговых корреляций (Spearman) между БЛА ЦСЖ и цитозом (R=0,21; р=0,40), концентрацией белка (R=0,15; p=0,21) выявлено не было.

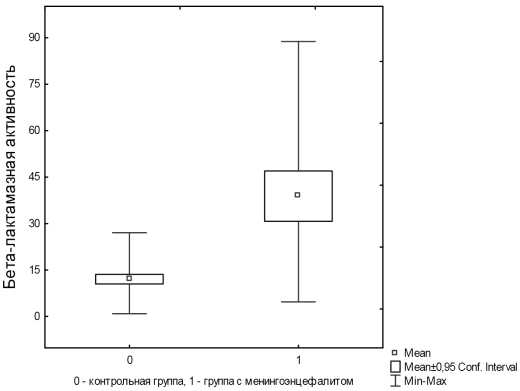


Рис. 1. Бета-лактамазная активность ЦСЖ

Проведенный анализ при сравнении двух групп пациентов показал, что уровень БЛА ЦСЖ при МЭ достоверно выше, чем у пациентов с вертеброген- ными заболеваниями позвоночника (р<0,001 U Test по Mann - Whitney) (рис. 1).

Корреляционный анализ Спирмена показал наличие статистически значи­мых прямых корреляций средней силы между уровнем БЛА ЦСЖ и наличием у выделенного микроорганизма устойчивости к бета-лактамным антибиоти­кам - оксациллину (R=0,615, р<0,0001), меропенему (R=0,587, р<0,0001) и це­фотаксиму, цефепиму (R=0,477, р<0,0001). Таким образом, можно утверждать, что существует достаточно хорошее соответствие между результатами приме­нения диско-диффузионного метода и тест-системой «БиоЛактам».

Важным этапом статистического анализа результатов клинических испы­таний нового метода лабораторной диагностики является установление поро­гового значения БЛА ЦСЖ, при превышении которого можно с определенной степенью достоверности констатировать наличие у пациента неэффективно­сти антибиотиков бета-лактамного ряда.

ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности для ситуа­ции, когда уровень БЛА ЦСЖ используется для предсказания неэффективности антибиотиков бета-лактамного ряда при лечении пациентов с БМ, приведена на рис. 2. В данном случае площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,854 (95% ДИ 0,767-0,919), р<0,0001, т.е. результат является статистически значимым.

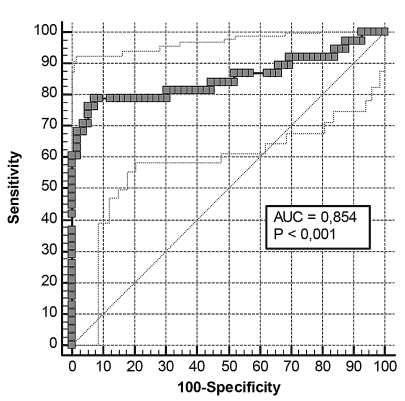


Рис. 2. ROC-кривая для подтверждения неэффективности антибиотиков бета- лактамного ряда при БМ

Проведенный ROC-анализ продемонстрировал, что при уровне БЛА ЦСЖ, равном или превышающем 20%, необходимо считать, что в ликворе присут­ствуют бета-лактамазы, что приведет к существенному снижению эффектив­ности антибиотиков бета-лактамного ряда. При сравнении с диско-диффузи­онным методом в качестве референсного чувствительность методики состав­ляет 73,68% (95% ДИ 54,1-84,6), специфичность - 94,64% (95% ДИ 85,1-98,9), при AUC равной 0,854 (95% ДИ 0,767-0,919) и р<0,0001.

**Выводы:**

1. Тест-система «БиоЛактам» может успешно использоваться для качествен­ной и количественной оценки БЛА ЦСЖ. Получаемые при этом результаты хорошо согласуются с данными параллельных исследований с примене­нием диско-диффузионного метода.
2. Определение уровня БЛА в ЦСЖ, превышающего 20%, с высокой степенью достоверности (р<0,001) указывает на неэффективность бета-лактамных антибиотиков у пациента с бактериальным менингоэнцефалитом.
3. Установлена высокая специфичность - 94,64% (95% ДИ 85,1-98,9) и чув­ствительность 73,68% (95% ДИ 54,1-84,6) тест-системы «БиоЛактам» для определения БЛА в ЦСЖ (р<0,001).

Литература

1. Решедько, Г.К. Особенности определения чувствительности микроорга­низмов диско-диффузионным методом / Г.К. Решедько, *О.У.* Стецюк // Кли­ническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001. - Т. 3, № 4. - С. 348-354.
2. Старченко А.А. Руководство по клинической нейрореаниматологии / под общей редакцией академика РАМН проф. В.А. Хилько. - 2-е изд. - М.: Би­ном, 2013. - 824 с.
3. Abeylath, S. C. Drug delivery approaches to overcome bacterial resistance to beta-lactam antibiotics / S. C. Abeylath, E. Turos // Expert. Opin. Drug. Deliv. - 2008 Sep. - Vol. 5, N 9. - P. 931-949.
4. Kourbeti I.S. et al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. Neurosurgery. 2015. - May; 122(5). - Р. 1113-19.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 10th informational supplement // NCCLS Document M100-S9. - 1999. - P. 141-156.
6. Nosocomial Bacterial Meningitis / Diederik van de Beek [et all.]. - N Engl J Med. - 2010. - Р. 146-54.
7. Occurrence and mechanisms of resistance to betalactam antibiotics in clinically important species of Enterobacter / D. Michalkova-Papajova [et al.] // Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. - 2001 Aug. - Vol. 50, N 3. - P. 121-130.
8. Perez-Llarena, F. J. Beta-lactamase inhibitors: the story so far / F. J. Perez-Llarena, G. Bou // Curr. Med. Chem. - 2009. - Vol. 16, N 28. - P. 3740-3765.
9. Philippon, A. Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork / A. Philippon, G. Arlet // Ann. Biol. Clin. - 2006 Jan-Feb. - Vol. 64, N 1. - P. 37-51.
10. Risk of death in patients with post-traumatic cerebrospinal fluid leakage­analysis of 1773 cases / K.H. Liao [et al.]. - J Chin Med Assoc. - 2016. - № 79. - P. 58-64.

УДК 616.009.24

Рыбакова В.Д., Лихачёв С.А., Смеянович А.Ф., Родич А.В., Щемелев А.В., Свинковская Т.В., Науменко Д.В., Галиевкая О.В., Забродец Г.В., Сусленков П.А. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Эпилепсия, обусловленная церебральными кавернозными мальформациями: собственные наблюдения

**Резюме.** В статье приведены результаты собственного опыта ведения па­циентов с фармакорезистентной эпилепсией, обусловленной церебральными кавернозными мальформациями. На основании анализа литературных дан­ных представлены факторы риска развития эпилепсии, особенности течения заболевания, дифференцированные подходы к лечению пациентов данной категории.

**Введение.** Распространенность церебральных кавернозных мальформа­ций (ЦКМ) в общей популяции составляет 0,4-0,9% случаев [1]. Наиболее ти­пичными клиническими проявлениями каверном являются эпилептические приступы (ЭП) и остро или подостро развивающиеся очаговые неврологи­ческие симптомы. Последние могут развиваться как на фоне общемозговой симптоматики, так и при ее отсутствии. ЭП наблюдаются в 57-70% случаев у пациентов с кортикальной супратенториальной локализацией каверном, бо­лее чем в 25% случаев являются первым проявлением заболевания [2]. ЦКМ отличаются прогрессивным ростом и повторными кровоизлияниями [3]. ЭП также имеют тенденцию к учащению и усложнению с течением времени.

Международной лигой по борьбе с эпилепсией (ILAE, 2013) предложены следующие определения [4]:

1. Эпилепсия, обусловленная ЦКМ: термин относится к эпилепсии у пациен­тов с наличием не менее одной каверномы и с доказанной эпилептоген­ной зоной в непосредственной близости от нее.
2. Эпилепсия, вероятно, обусловленная ЦКМ: эпилепсия у пациента с нали­чием не менее одной каверномы и с доказательством того, что эпилепсия является фокальной и возникает из того же полушария, что и кавернома, но не обязательно в непосредственной близости от нее. В то же время от­сутствуют другие причины эпилепсии.
3. ЦКМ, не связанные с эпилепсией: эпилепсия у пациента с наличием по меньшей мере одной каверномы и доказательством того, что ЦКМ и эпи­лепсия не связаны.

Каверномы могут быть одиночными и множественными. Множественные встречаются в 12-20% среди пациентов со спорадическими случаями заболе­вания, около 70% - имеют наследственные (семейные) формы [5]. В настоящее время известны три гена, мутации которых приводят к развитию ЦКМ: ССМ1 (=50%, локализованы в хромосоме 7q11.2-21), ССМ2 (=20%, 7p15-13), ССМ3 (=10%, 3q25.2-27) [6, 7].

Достоверными факторами риска развития эпилепсии у пациентов с ЦКМ являются: супратенториальное расположение каверном по сравнению с ин­фратенториальным [8], кортикальное - в сравнении с субкортикальным [9], архикортикальная/мезиотемпоральная локализация по сравнению с неокор- тикальной [10].

Спорным фактором риска развития эпилепсии является локализация ка­верном в зависимости от доли головного мозга, исключая мезиотемпораль- ное расположение [11]. Ряд исследований показал повышение риска развития эпилепсии при множественных ЦКМ по сравнению с одиночными [12], в дру­гих исследованиях такой закономерности не обнаружено [8]. Размер каверно­мы и гемосидерина также достоверно не влияет на развитие эпилепсии [13].

Гистологически ЦКМ представляют собой тесно связанные расширенные сосудистые каналы без вовлечения паренхимы головного мозга. Стенки сосу­дов образованы эндотелием и коллагеновым адвентицием, обнаруживаются участки кальцификации или даже оссификации. Отложения гемосидерина всегда присутствуют в окружающих тканях.

Патофизиология эпилепсии связана с несколькими механизмами. Пред­полагается, что основным фактором развития ЭП являются структурные из­менения тканей, окружающих каверному. Повторные микрогеморрагии и отложения гемосидерина приводят к нейрональной гипервозбудимости за счет инициации образования свободных радикалов и липидных пероксидов ионами железа. Другие продукты крови, в частности альбумин, стимулируют эпилептогенез через влияние на функцию астроцитов, приводящих к высво­бождению возбуждающих нейромедиаторов или к уменьшению содержания антиэпилептогенного аденозина [14, 15].

ЦКМ представляют собой пороки развития в результате нарушения мезо­дермальной дифференциации между третьей и восьмой неделями гестации. Ассоциация с венозными аномалиями развития предполагает ранние пато­генетические механизмы их развития [16]. В литературе имеются сообщения о сочетании ЦКМ с фокальной корковой дисплазией. В 2011 г. специальная целевая группа ILAE представила классификацию, учитывающую гистологи­ческие данные и клинические исследования, согласно которой выделен тип IIIc: фокальная кортикальная дисплазия выявляется в непосредственной бли­зости от сосудистых мальформаций (кавернома, артериовенозная мальфор­мация, лептоменингеальная сосудистая мальформация, телеангиоэктазия, менингоангиоматоз [17].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является основным диагности­ческим методом в выявлении ЦКМ. Применение последовательности гради­ент эхо (T2\*GE) необходимо для диагностики гемосидерин-ассоциированного повреждения. Протокол исследования у пациентов с эпилепсией также дол­жен включать определенный набор импульсных последовательностей для выявления микроструктурных изменений головного мозга [18]. Большинство изменений обнаруживается с использованием томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 или 3 ТЛ. Комиссия ILAE рекомендует проведение МРТ- исследования через 6 месяцев после выявления ЦКМ, а затем через год или раньше, если у пациента развиваются ЭП или другая неврологическая симпто­матика [4].

Согласно рекомендациям Национального института здоровья и клиниче­ского совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE, 2012), пациенты с ЦКМ и впервые развившимся ЭП должны срочно направляться к специалистам со знаниями и опытом работы в области эпилептологии с це­лью определения связи с ЦКМ. Специалистами проводится оценка специфи­ческого эпилептологического анамнеза, семиотики приступов, результатов электроэнцефалографии (ЭЭГ). Имеются сообщения, что значительное число пациентов с предполагаемым первым приступом имели в анамнезе ЭП, кото­рые не были диагностированы врачами, не специализирующимися в области эпилептологии [19].

Назначение антиэпилептических препаратов с профилактической целью у пациентов с ЦКМ без ЭП нецелесообразно ввиду низкого риска (4%) их раз­вития в течение первых 5 лет после обнаружения ЦКМ. У пациентов с ЦКМ и впервые диагностированным ЭП риск рецидива составляет 94% [13]. Поэтому диагноз эпилепсии может быть установлен после однократного приступа, и назначена медикаментозная терапия. В 47-60% случаев впервые диагности­рованная эпилепсия хорошо контролируется при назначении первого анти- эпилептического препарата [5]. Таким пациентам рекомендуются регулярные визиты к эпилептологу. Большинство специалистов сходятся во мнении, что если один антиэпилептический препарат, адекватно назначенный в достаточ­ной дозе, неэффективен, то не стоит ждать строгих критериев фармакорези­стентности эпилепсии [20], а рекомендовать предоперационное обследование для проведения хирургического лечения. Пациентам с редкими приступами при совпадении семиотики приступа с локализацией межприступной эпилеп­тиформной активности на ЭЭГ и ЦКМ по данным МРТ возможно проведение хирургического лечения без фиксации иктальной симптоматики приступа во время мониторирования ЭЭГ [4]. Пациентам с множественными каверномами рекомендуется проведение видео-ЭЭГ мониторирования приступов. Иссле­дования показали, что 75% пациентов с ЦКМ достигают полного прекращения приступов после хирургического лечения. Как правило, продолжение ЭП свя­зано с невозможностью в ряде случаев уточнить эпилептогенную зону [21, 22].

**Наблюдение 1.** Пациент Б., 21 год, правша, художественный руководитель в доме культуры, поступил в неврологическое отделение Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии с жалобами на приступы судорог во время сна, длительностью от 30 секунд до 1,5 минуты, частотой до нескольких раз за ночь.

Из анамнеза известно: родился в срок, доношенным, рос и развивался в соответствии с возрастом, наследственный анамнез по эпилепсии не отяго­щен. В возрасте 6 лет на фоне высокой температуры появилось «дрожание в теле, конечностях». В 7 лет перенес ЗЧМТ, сотрясение головного мозга. В 10 лет появились эпизоды ощущения «щекотания» в левой подмышечной области с распространением на руку, непроизвольный смех, поворот голо­вы влево длительностью до 1 минуты. Через 2 недели развились судороги во время сна. Выполнена МРТ головного мозга - без патологии, ЭЭГ - эпилепти­формной активности не выявлено. Назначен карбамазепин 400 мг, приступы не беспокоили в течение двух лет. Отменен карбамазепин. Через полтора года приступы возобновились во время сна, с частотой до нескольких эпизодов за ночь. Начинались с шумного вздоха, крика, поворота головы влево, правая нога поднималась вверх, далее - вытягивание левой руки и сгибание правой руки с дальнейшим развитием клонических судорог. Выполнена повторная МРТ, ЭЭГ - без патологии. Назначался карбамазепин ретардная форма в дозе от 600 до 1000 мг, затем вальпроевая кислота от 300 до 1200 мг в сутки - без эффекта. В 15-летнем возрасте выполнена МРТ - без патологии. В 16 лет само­стоятельно отменил препараты. С 16 по 18 лет приступов не было. В 18 лет развился приступ во сне. В течение недели принимал вальпроевую кисло­ту 1250 мг, затем самостоятельно отменил, так как приступы не беспокоили. В 19 лет - возобновление приступов во сне и появление в состоянии бодр­ствования эпизодов «щекотания» в подмышечной области. Начал прием вальпроевой кислоты в дозе 1250 мг в сутки, приступы во сне продолжались. На ЭЭГ выявлена эпилептиформная активность в лобно-височных отведени­ях без четкой латерализации. К вальпроевой кислоте добавлен карбамазе­пин ретардная форма в дозе 600 мг на ночь. С 20 лет приступы участились, добавлен топирамат 100 мг в сутки с дальнейшей отменой карбамазепина.

На момент госпитализации принимает топирол 50 мг, депакин-хроно 500 мг на ночь.

Неврологическое обследование: показатели психического состояния, че­репно-мозговых нервов, двигательной системы, рефлексов и сенсорной си­стемы пациента были в норме.

Проведенные исследования: ЭЭГ в состоянии бодрствования - специфиче­ская эпилептиформная активность не зарегистрирована (рис. 1).

За период проведения видео-ЭЭГ мониторирования сна с 21.50 до 06.00 следующего дня зарегистрировано 17 фокальных моторных приступов раз­ной степени выраженности клинических проявлений. Короткие приступы в виде тонического напряжения конечностей больше правых, вытягивания и поворота головы то влево, то вправо. Более длительные приступы сопрово­ждались присоединением крика, разговора, двигательного компонента: рас­качивание туловища, перевороты на кровати. Фокальная эпилептиформная активность в правой лобной области в момент развития одного из приступов представлена на рис. 2. Анализ клинической картины и результатов ЭЭГ также позволил сделать вывод о наличии приступов, исходящих из левого полуша­рия головного мозга.

МРТ головного мозга (рис. 3, 4): в обоих полушариях головного мозга опре­деляются множественные различные по размерам очаги нарушения однород­ности магнитного поля на SWAN-программе (железосодержащие метаболи­ты). Вертикальное расположение sulcus collateralis слева. Желудочки мозга



Рис. 1. ЭЭГ бодрствования пациента Б.: вариант нормы

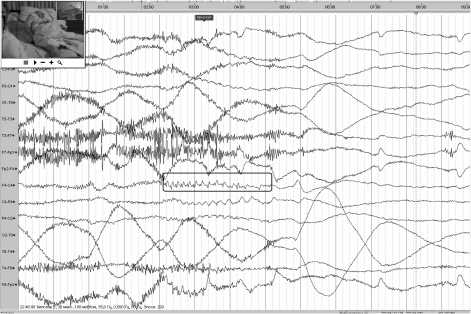


Рис. 2. ЭЭГ приступа пациента Б.: локализация эпилептиформной активности в правой лобной области (отведения F4-C4)

нормальных размеров, без деформаций. Субарахноидальные пространства не расширены. Срединные структуры не смещены. Краниоспинальный пере­ход без особенностей. При проведении диффузионно-взвешенной томогра­фии участков ограничения диффузии в веществе мозга не выявлено. Заключе­ние: МРТ - картина множественных каверном в обоих полушариях головного мозга.

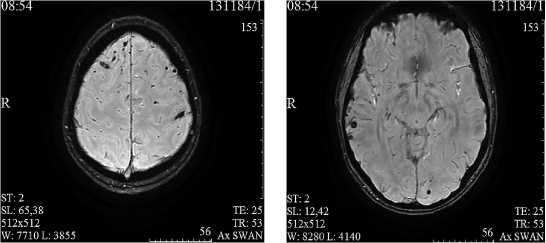


Рис. 3. МРТ пациента Б.: множественные различные по форме гипоинтенсивные очаги в T2\*GE (SWAN): а - в лобных отделах обоих полушарий головного мозга, б - в затылочной доле слева, в височной доле справа

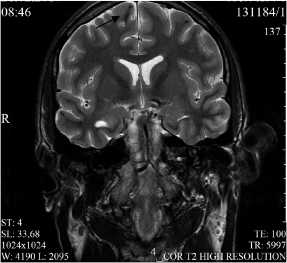


Рис. 4. МРТ пациента Б.: в Т2-режиме в коронарной проекции определяется единичный гипоинтенсивный очаг в юкстакортикальных отделах правой лобной доли

Учитывая низкую приверженность терапии антиэпилептическими препа­ратами, наличие множественных малых размеров каверном, нескольких фо­кусов эпилептиформной активности в обоих полушариях головного мозга, в настоящее время плановое хирургическое лечение не показано. Назначен до­полнительный период наблюдения с выполнением МРТ по ангиопрограмме с включением SWAN-программы через 6 месяцев с последующей консульта­цией нейрохирурга. В схему лечения введен карбамазепин ретардная форма (зептол-ретард) в дозе 600 мг, увеличена доза топирамата 100 мг, вальпрое­вой кислоты 1200 мг. Концентрация вальпроевой кислоты в крови - 65,9 (50­100 мкг/мл), карбамазепина - 7,39 (4-12 мкг/мл).

Пациент выписан с диагнозом: симптоматическая эпилепсия на фоне мно­жественных церебральных кавернозных мальформаций обоих полушарий головного мозга с наличием частых фокальных приступов.

Последующее течение болезни: со слов матери через две недели после выписки из стационара на фоне регулярного приема ретардных форм валь­проевой кислоты, карбамазепина, топирамата приступы не беспокоят.

**Наблюдение 2.** Пациентка С., 22 года, правша, поступила в неврологиче­ское отделение с жалобами на ежедневные приступы в бодрствовании, ча­стотой от одного до пяти, без предчувствия, иногда с ощущением онемения в правой руке с дальнейшим развитием потери сознания, напряжением мышц и вытягиванием рук, падением, травматизацией, а также на приступы в бодр­ствовании и во сне, частотой до 1 раза в 2-3 месяца, сопровождающиеся пово­ротом головы влево, отведением левой руки в сторону, приведением правой руки к груди.

Беременность у матери протекала без особенностей. Роды в срок. До мо­мента заболевания росла и развивалась соответственно возрасту. Наслед­ственный анамнез по эпилепсии не отягощен. В школьные годы - обучение на дому. Получила специальность оператор ЭВМ. В настоящее время не работает.

Дебют заболевания с 10-летнего возраста, когда ночью проснулась от «странных ощущений в голове», затем появилось напряжение в мышцах правой руки, поворот головы вправо. Вскоре развились приступы в бодрствовании, начинающиеся с онемения в области правого предплечья с распространением на кисть, далее «выкручиванием в ней», с потерей или без потери сознания, редкими падениями. Назначена вальпроевая кислота в дозе 600 мг в сутки. Приступы в бодрствовании беспокоили 1 раз в 6 месяцев. С течением времени приступы участились, повышена доза вальпроевой кислоты до 2500 мг в сутки. В 15-летнем возрасте добавлен топирамат, максимальная доза до 300 мг в сут­ки, частота приступов в бодрствовании - до 1 раза в месяц, во сне - до 1 раза в 2-3 месяца. С 20 лет отметила нарастание частоты приступов. Выполнена МРТ - множественные каверномы, Консультирована нейрохирургом, рекомен­довано дообследование в неврологическом стационаре с целью уточнения локализации очага эпилептиформной активности. Была предпринята попытка введения в схему лечения ламотриджина 100 мг с дальнейшей отменой валь­проевой кислоты - учащение приступов. Осуществлена замена ламотриджина на карбамазепин в дозе 600 мг. Со слов матери в течение 5 месяцев до госпи­тализации отметила постепенное ухудшение состояния, видоизменились при­ступы, стали ежедневными, усилилась раздражительность, агрессия, «ничего не делает, сидит в телефоне». В течение трех недель появились эпизоды, когда не может ответить на элементарные вопросы, резко ухудшилась память, по­явились моменты, когда не понимает, что происходит вокруг.

На момент поступления принимает карбамазепин 600 мг в сутки, топира­мат 200 мг в сутки. Объективный статус: общее состояние удовлетворитель­ное. Кожные покровы, видимые слизистые бледно-розовые. Параорбитальная гематома справа. Множественные ссадины и царапины на лице и конечностях.

Неврологическое обследование: психическое состояние - в сознании, ориентирована не в полном объеме, эмоциональный фон подвижен, несколь­ко эйфорична; нарушение способности выполнять вычисления, проблемы при выполнении выученных движений по команде, нарушение схемы тела, элементы семантической афазии, MMSE - 17 баллов. Со стороны черепно-моз­говых нервов, двигательной системы, рефлексов и сенсорной системы у паци­ентки изменений не выявлено.

На ЭЭГ зарегистрирована мультирегиональная эпилептиформная актив­ность в обоих полушариях головного мозга с преобладанием в левом (рис. 5), в меньшей степени - в правом полушарии (рис. 6).



Рис. 5. Пациентка С., ЭЭГ бодрствования в межприступном периоде: региональная эпилептиформная активность в левой задневисочно-теменно­затылочной области (T5-P3-O1)



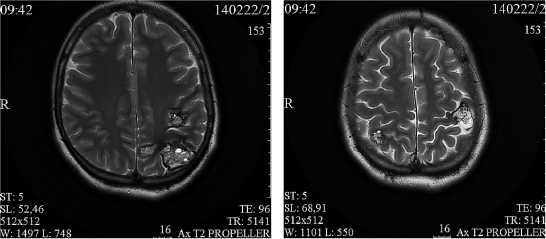
Рис. 6. Пациентка С., ЭЭГ бодрствования в межприступном периоде:

**региональная эпилептиформная активность локализована в левой задневисочно-теменно-затылочной области (T5-P3-O1) и в правой лобной области (Fp2-F4-F8)**



Рис. 7. Пациентка С., ЭЭГ приступа: начало приступа с появления эпилептиформной активности в правой лобной области (Fp2-F4-Fz) с последующим билатеральным распространением

Во время проведения видео-ЭЭГ-мониторирования зафиксирован при­ступ потери сознания с дальнейшим развитием тонического напряжения, вытягиванием левой руки в сторону, приведением правой руки к груди, по­воротом головы влево. На рис. 7 представлена запись приступа, исходящего из правого полушария головного мозга. Со слов матери подобные приступы беспокоят с частотой 1 раз в 2-3 месяца.



б

Рис. 8. МРТ пациентки С.: множественные различной формы гиперинтенсивные очаги в Т2-ВИ в обоих полушариях головного мозга: а - очаги в заднелобной, теменной областях слева, б - в том числе в теменной доле справа



Рис. 9. МРТ пациентки С.: гиперинтенсивный очаг в Т2-ВИ в области гиппокампа слева с признаками периферического отека

МРТ головного мозга (рис. 8, 9): в полушариях головного мозга, преиму­щественно слева, определяются множественные разновеликие неоднородно гиперинтенсивные образования в Т2-взвешенных изображениях (ВИ) с обод­ком гемосидерина. В проекции левого гиппокампа - очаг диаметром 12 мм. Заключение: МРТ-признаки множественных каверном головного мозга.

В условиях неврологического стационара в схему лечения введена валь­проевая кислота в дозе 25 мг/кг. Снижена доза карбамазепина. Диагноз: сим­птоматическая эпилепсия на фоне множественных церебральных каверноз­ных мальформаций с частыми фокальными приступами, фармакорезистент­ное течение.

Учитывая неэффективность антиэпилептической терапии, семиологию на­чала приступов в виде появления сенсорных ощущений в правой руке, как результат преимущественного раздражения в области средне-верхней трети постцентральной извилины, элементы синдрома Гестманна в виде дискальку- лии, нарушения схемы тела, апраксии, что в сочетании с появлением семанти­ческой афазии свидетельствует о вовлечении теменной доли доминантного полушария головного мозга. Совпадение клинической картины частых при­ступов с локализацией интериктальных изменений на ЭЭГ и средних разме­ров каверном в теменной доли левого полушария головного мозга по данным МРТ позволило принять решение о проведении хирургического лечения.

Выполнена типичная костно-пластическая трепанация в левой теменно­затылочной области. Рассечена крестообразно твердая мозговая оболочка. Под контролем УЗ-навигации выполнена энцефалотомия левой теменной доли в проекции объемных образований и на глубине 0,3 см и 0,5 см выявлены 2 каверномы с признаками кровоизлияний (гемосидерин по периферии), раз­мером 2,5х2,0 см и 2,0х1,5 см, состоящие из артериальных и венозных сосудов и четко отграниченные от вещества головного мозга. Каверномы отделены от окружающей здоровой ткани мозга и удалены тотально единым блоком вме­сте с перитуморозной тканью при помощи коагуляции и микроинструментов.

Данные патогистологического исследования: образования представлены сосудистыми полостям, местами с тромбозом в просвете, сосудистые поло­сти с гиалинизированными стенками, плотно расположенными друг к другу, местами разделены очагами склероза с отложением гемосидерина и множе­ственными кальцинатами. Кальциноз медии мелких сосудов в перитумороз- ных участках. Заключение: кавернозные гемангиомы.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Швы сняты на 8-е сутки. Со слов матери пациентка стала значительно спокойнее, присту­пов агрессии не наблюдалось. Зафиксирован единичный приступ судорог во сне, длительностью до 1 минуты, во время которого повернула голову влево, правую руку прижала к груди, левую вытянула в левую сторону. Приступов в дневное время не наблюдалось.

Неврологический статус при выписке: в ясном сознании, ориентирована в полном объеме, несколько эйфорична. ЧН: зрачки D=S, движения глазных яблок в полном объеме, носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Сила в конечностях - 5 баллов. Мышечный тонус не изменен. Сухожиль­но-периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей D=S, средней живости. Патологических знаков нет. Менингеальных знаков нет. Нарушений чувствительности не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлет­ворительно. В позе Ромберга устойчива. Походка не изменена.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями наблюдения невролога, терапевта по месту жительства, продолжения при­ема антиэпилептических препаратов, повторной госпитализации в Республи­канский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии в нейро­хирургическое отделение для второго этапа хирургического лечения через 1,5-2 месяца.

**Заключение.** В представленных нами наблюдениях описаны случаи фар­макорезистентной эпилепсии на фоне множественных ЦКМ. Обращает внима­ние длительное течение эпилепсии и позднее установление причины ЭП, не­смотря на ранее неоднократно проводимые нейровизуализационные иссле­дования. Дебют фокальных ЭП, исходящих из сенсомоторной области, в обоих случаях может свидетельствовать о высокой эпилептогенности ЦКМ данной локализации. Проведение видео-ЭЭГ мониторирования приступов расширя­ет представление об особенностях эпилептического синдрома и позволяет уточнить локализацию и количество «эпилептогенных» ЦКМ. Снижение ча­стоты приступов, отсутствие неврологического дефицита после оперативного вмешательства подтверждает эффективность хирургического лечения паци­ентов с эпилепсией, обусловленной ЦКМ.

Таким образом, раннее направление пациентов с впервые развившимся ЭП к неврологам с опытом работы в области эпилептологии, в том числе при обнаружении ЦКМ, оценка семиотики приступа и иктальной активности на ЭЭГ, а также межприступной ЭЭГ, проведение динамических МРТ-исследований с выполнением специализированного протокола, своевременная оценка хи­рургического потенциала с последующим удалением ЦКМ являются фактора­ми, позволяющими добиться значительного улучшения течения заболевания и в ряде случаев освобождения пациентов от ЭП.

Литература

1. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients / H. Bertalanffy [et al.] // Neurosurg Rev. - 2002. - Vol. 25, № 1-2. - P. 1-53.
2. Robinson, J.R. Natural history of the cavernous angioma / J.R Robinson, I.A. Awad, J.R. Little // J. Neurosurg . - 1991. - Vol. 75, № 5. - P. 709-714.
3. In vitro characterization of the angiogenic phenotype and genotype of the endothelia derived from sporadic cerebral cavernous malformations / Y. Zhu [et al.] // Neurosurgery. - 2011. Vol. 69, № 3. - P. 722-731.
4. Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management - Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / F. Rozenow // Epilepsia . - 2013. - Vol. 54, № 12. - P. 2025-2035.
5. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment / S. Batra [et al.] // Nat. Rev. Neurol. - 2009. - Vol. 5. - P. 659-670.
6. Wang, Q.K. Update on the molecular genetics of vascular anomalies / Q.K. Wang // Lymphat. Res. Biol. - 2005. - Vol. 3, № 4. - P. 226-233.
7. Genetics of cerebral cavernous angioma / U. Felbor [et al.] // Zentralbl. Neurochir. - 2006. - Vol. 67, № 3. - P. 110-116.
8. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization / K. Menzler [et al.] // Neurosurgery. - 2010. - Vol. 67, № 4. - P. 918-924.
9. An analysis of the natural history of cavernous malformations / D.S. Kim [et al.] // Surg. Neurol. - 1997. - Vol. 48, № 1. - P. 9-17.
10. Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome / M. Casazza // Neurosurgery - 1996. - Vol. 39, № 1. - P. 26-32.
11. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series / N.F. Moran // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1999. - Vol. 66, № 5. - P. 561-568.
12. An analysis of the natural history of cavernous angiomas / Del.Curling [et al.] // J. Neurosurg. - 1991. - Vol. 75, № 5. - P. 702-708.
13. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations prospective population-based study / C. Josephson // Neurology. - 2011. - Vol. 76, № 18. - P. 1548-1554.
14. Seifert, G. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective / G. Seifert, K. Schilling, C. Steinhauser // Nat. Rev. Neurosci. - 2006. - Vol. 7, № 3. - P. 194-206.
15. Astrogliosis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation / D.E. Fedele [et al.] // Brain. - 2005. - Vol. 128, № 10. - P. 2383-2395.
16. Rammos, S.K. Developmental venous anomalies: current concepts and implications for management / R. Maina, G. Lanzino // Neurosurgery. - 2009. - Vol. 65, № 1. - P. 20-30.
17. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission / I. Blumcke [et al.] // Epilepsia. - 2011. - Vol. 52, №1. - P. 158-174.
18. Spencer, D. MRI (Minimum Recommended Imaging) in Epilepsy / D. Spencer // Epilepsy Curr. - 2014. - Vol. 14, № 5. - P261- 263.
19. Epileptologyofthe first-seizurepresentation:aclinical,electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients / M.A. King [et al.] // Lancet. -1998. - Vol. 352, № 9133. - P.1007-1011.
20. Definition of drag resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan [et al.] // Epilepsia. - 2010. - Vol. 51, №6. - P. 1069-1077.
21. Schwartz, T.H. Epilepsy surgeons, rather than vascular neurosurgeons, should operate on cavernous malformations that cause seizures-a modest proposal / T.H. Schwartz // Epilepsy Curr. - 2010. - Vol.10, № 6. - P. 59-60.
22. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations clinical article // D.J. Englot [et al.] // J. Neurosurg. - 2011. - Vol.115, № 3. - P. 1169-1174.

Для записи

Для записи

Для записи

Для записи

Научное издание

Актуальные проблемы  
неврологии и нейрохирургии

Рецензируемый сборник научных трудов  
Основан в 1999 г.

Выпуск 20

Компьютерная верстка *Д.В. Нужин*Ответственный за выпуск *Л.А. Евтушенко*

Подписано в печать 29.01.2018. Формат 60x90 1/16. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 14,42, уч-изд. л. 13,70. Тираж 100 экз. Заказ .

УП «Профессиональные издания».

Свидетельств о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/318 от 23.04.2014 г.

Ул. Кнорина, 17, 220049, г. Минск, Республика Беларусь

Отпечатано в типографии ОДО «Дивимакс»  
г. Минск, пр. Независимости, 58, корпус № 17.  
Тел.: +375 (017) 233 92 06.

Лиц. № 02330/53 от 03.04.2009  
продлена 14.02.2014 № 22 до 03.04.2019