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

Актуальные проблемы  
неврологии и нейрохирургии

Рецензируемый сборник научных трудов  
*Основан в 1999 году*

ВЫПУСК 21

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

Минск  
«Профессиональные издания»  
2018

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, 2018

© Оформление. УП «Профессиональные издания», 2018

Содержание

*Кисурин Е.В.*

[Эндоваскулярное лечение интракраниальных аневризм: современное состояние проблемы 7](#bookmark2)

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

*Рубахов А.М., Чухонский А.И.*

Анализ результатов хирургического лечения доброкачественных новообразований передней черепной ямки транскраниальным эндоскопическим методом 18

*Макаревич С.В., Мазуренко А.Н., Криворот К.А., Залепугин С.Д.*

[Особенности повреждений позвоночника у пациентов детского возраста 29](#bookmark8)

*Боярчик В.П., Сидорович Р.Р., Сельский М.С.* Интервенционные методы лечения невромы Мортона 40

*Змачинская О.Л.*

[Острые симптоматические приступы при аневризматических субарахноидальных кровоизлияниях 47](#bookmark14)

*Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В., Богданович И.П.*

[Эффективность ранней медицинской реабилитации детей с эпилепсией 56](#bookmark21)

*Рушкевич Ю.Н., Гурский И.С., Лихачев С.А., Ващилин В.В., Буняк А.Г.*

Особенности произвольного постурального контроля по данным видеоанализа движений у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями 65

*Копать А.А., Капацевич С.В., Терехов В.С., Кириллов Л.М.*

Результаты малотравматичного нейрохирургического лечения гипертензивных внутримозговых паренхиматозно-вентрикулярных кровоизлияний супратенториальной локализации

и оценка возможностей интратекального фибринолиза 78

*Марьенко И.П., Рыбакова В.Д., Лихачев С.А., Овсянкина Г.И.*

Оценка спектральных и когерентных характеристик вестибулярной дисфункции, ассоциированной с мигренью 86

*Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.*

Клинический полиморфизм БДН: анализ жалоб, первичных симптомов и функционального состояния пациентов 96

*Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.*

Качество жизни пациентов с БДН по результатам тестирования с использованием шкалы оценки качества жизни ALSAQ-40 111

*Куль Т.П., Рушкевич Ю.Н., Меженная М.М., Рушкевич И.В., Осипов А.Н., Лихачев С.А.*

Диагностика бульбарного синдрома на ранней стадии посредством регистрации и цифровой обработки речевых сигналов 123

*Галиевская О.В., Чечик Н.М., Корбут Т.В., Гвищ Т.Г., Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н.*

[Скрининговое исследование функции дыхания во время ночного сна при миастении гравис 137](#bookmark45)

*Лихачев С.А., Алексеевец В.В., Буняк А.Г., Ващилин В.В.*

Тактика определения ядер мишеней для глубокой стимуляции мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и результаты установки электродов 144

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

Нейрофизиологические критерии оценки соматосенсорной дезинтеграции у пациентов с рецидивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями по данным соматосенсорных вызванных потенциалов 152

*Гвищ Т.Г., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Осос Е.Л., Рушкевич Ю.Н., Галиевская О.В.*

Генерализованная миастения, резистентная к терапии: прогностически неблагоприятные факторы 159

*Забродец Г.В., Веевник Е.В., Терехов В.С., Змачинская О.Л.,*

*Забродец В.Г., Щуревич М.А.*

[Клинический случай фармакорезистентной эпилепсии с фокальной кортикальной дисплазией 167](#bookmark65)

*Сидорович Р.Р., Короткевич Е.А., Талабаев М.В., Сельский М.С.*

[Диагностика и лечение глиальных опухолей головного мозга 176](#bookmark69)

*Борисенко А.В.*

[Актуальные вопросы клиники, диагностики, алгоритм лечения фибромиалгии 188](#bookmark73)

*Жукова Т.В., Смеянович А.Ф., Борисейко А.В., Хмара М.Е.,*

*Недзьведь М.К., Полякова С.М.*

Активация апоптоза как фактора онкогенеза в механизме противоопухолевой активности вируса болезни Ньюкастла при лечении глиом 196

*Лихачев С.А., Марьенко И.П., Буняк А.Г.*

Возможности глубокой стимуляции мозга в коррекции произвольного позного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона 203

*Талабаев М.В., Венегас К.Ф., Антоненко А.И., Науменко Д.М., Ставбуник С.В.*

Функциональная МРТ и диффузно-тензорные изображения в хирургии новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга 219

*Павловская Т.С., Сидорович Э.К., Овсянкина Г.И., Астапенко А.В.*

Клинико-нейрофизиологическая характеристика когнитивных функций у пациентов с хроническим ишемическим нарушением мозгового кровообращения при артериальной гипертензии 231

*Сидорович Э.К., Лихачев С.А., Астапенко А.В., Павловская Т.С.,*

*Линник О.В., Бузуева О.А., Марченко С.В., Минзар И.А.,*

*Свиридович С.Я., Синевич П.А., Шабалина Ю.С.*

[Возрастные особенности факторов риска инфаркта мозга у молодых 245](#bookmark89)

*Мазуренко А.Н., Пашкевич Л.А., Сацкевич Д.Г.*

Остеоинтеграция сетчатых титановых имплантатов в грудном и поясничном отделах позвоночника 255

*Тесакова Д.Д., Тесаков Д.К., Макаревич С.В.*

Прогнозирование результатов хирургического лечения пациентов с идиопатическим сколиозом 258

*Макаревич С.В., Мазуренко А.Н., Тесаков Д.К., Сацкевич Д.Г., Криворот К.А., Марчук В.П., Жижко-Михасевич Н.О., Тесакова Д.Д., Залепугин С.Д.* Применение малоинвазивного хирургического метода лечения пациентов детского возраста с врожденными деформациями позвоночника 261

*Борисейко А.В., Смеянович А.Ф., Жукова Т.В.*

Особенности прогрессирования высокозлокачественных глиом, контаминированных вирусом простого герпеса, после проведения комплексной противовирусной терапии 263

*Титовец Э.П., Смеянович А.Ф., Пархач Л.П., Козич П.В., Босякова Е.В.*

[Нарушения церебрального водного обмена и возможности их фармакологической коррекции 267](#bookmark111)

*Талабаев М.В., Венегас К.Ф., Ставбуник С.В.*

[Spina bifida occulta: патофизиология, диагностика, клинические проявления 277](#bookmark115)

*Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.*

[Анализ выживаемости пациентов с болезнью двигательного нейрона 289](#bookmark121)

*Рушкевич Ю.Н., Гурский И.С., Антоненко С.А.,*

*Антоненко А.И., Лихачев С.А.*

[Нейровизуализационные характеристики пациентов с болезнью моторного неврона 304](#bookmark127)

УДК 617.51:616.14-005.1]-08

Кисурин Е.В.

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

Эндоваскулярное лечение интракраниальных аневризм: современное состояние проблемы

Резюме

В статье представлен обзор литературы, отражающий современные аспек­ты эндоваскулярного лечения интракраниальных аневризм. Проанализиро­ван и обобщен опыт выключения аневризм путем эмболизации спиралями, с использованием баллон- и стент-ассистенции, потокперенаправляющих стен­тов, внутрианевризматических имплантатов. Приведена оценка безопасности и эффективности используемых методов.

**Введение**

Частота встречаемости интракраниальных аневризм в популяции составля­ет около 3,2% [1]. В последние годы интракраниальные аневризмы без разрыва диагностируются все чаще как следствие улучшения качества и доступности неинвазивных методов нейровизуализации [2]. Интракраниальные аневризмы являются ведущей причиной нетравматического субарахноидального крово­излияния, частота которых составляет в среднем 8-16 на 100 тыс. населения в год [3]. Интракраниальные аневризмы весьма гетерогенны как по проявле­ниям - разовравшиеся и без разрыва, так и по морфологии - фузиформные и мешотчатые; малые, большие и гигантские; боковой стенки и бифуркационные; одно- и многокамерные; с широкой и узкой шейкой; аневризмы имеют различ­ные взаимоотношения размеров мешка и несущей артерии. Разнообразие интракраниальных аневризм диктует необходимость применения различных методик для эндоваскулярного выключения итракраниальных аневризм.

**Эндоваскулярные методики выключения аневризм**

Первые попытки эндоваскулярного лечения интракраниальных анев­ризм были предприняты Ф.А. Сербиненко, который предложил использовать разработанные им отделяемые латексные баллоны с целью окклюзии круп­ных артерий, а позднее и полости аневризмы [4, 5]. Методика сопровождалась большим количеством осложнений и применялась у ограниченного количе­ства пациентов с недоступными для прямой хирургии аневризмами.

**Эмболизация аневризм спиралями**

Важнейшим шагом в развитии эндоваскулярной нейрохирургии стала разработка G. Guglielmi микроспиралей с контролируемой системой отде­ления [6, 7]. Первые публикации F. Vinuela и C. Cognard показали приемле­мый уровень летальности (около 2%) и инвалидизации (4-9%), осложнения были связаны в первую очередь с тромбоэмболическими проявлениями и интраоперационными разрывами [8]. Крупнейшим рандомизированным мультицентровым исследованием, сравнивающим клипирование и коилинг, является международное исследование субарахноидальных аневризм ISAT (International Subarachnoid Aneurism Trial) [9]. Проведенный анализ лечения разорвавшихся аневризм показал некоторые преимущества в эндоваскуляр­ной группе: снижение риска летальности и инвалидизации в течение одного года на 7,4% при этом лучшая выживаемость в эндоваскулярной группе со­хранялась в период наблюдения до 7 лет. При анализе в подгруппах паци­ентов было установлено, что эндоваскулярный метод имеет преимущество у пациентов в возрасте 50-69 лет при размере аневризмы <10 мм при анев­ризмах внутренней сонной артерии. Было установлено значимое снижение риска развития судорожного синдрома в группе эндоваскулярного лечения. Однако наблюдалась более высокая частота повторного кровоизлияния в эндоваскулярной группе как в период до 1 года, так и в отдаленном перио­де. Накопленный опыт в эндоваскулярном лечении аневризм выявил ряд се­рьезных проблем, возникающих при эмболизации интракраниальных анев­ризм спиралями. В первую очередь были выявлены сложности, связанные с анатомическими особенностями аневризмы. Неоперабельными или сложны­ми являлись аневризмы с широкой шейкой, с неблагоприятными взаимоот­ношениями между размерами аневризмы и шейкой, размерами аневризмы и диаметром несущей артерии, а также гигантские и фузиформные аневризмы. Второй важнейшей проблемой является то, что не всегда эффект выключе­ния аневризмы их кровотока является стойким [10]. В системном обзоре ли­тературы, проведенном S. Ferns и M. Sprengers с соавт. в 2009 г., включавшем 8161 аневризму, выключенную из кровотока путем эмболизации спиралями, 91,2% аневризм были выключены удовлетворительно (тотально либо субто­тально), частичная эмболизация была выполнена у 8,8% пациентов. Частота реканализации аневризм составила 20,8%, при этом в 10,3% случаев требо­вались повторные вмешательства. Факторами, повышающими вероятность рецидива аневризм, названы размер аневризмы >10 мм и локализация анев­ризмы в вертебро-базилярном бассейне [11]. Для уменьшения риска река­нализации были предложены модифицированные спирали, в частности с гидрогель-полимерным покрытием (Hydrocoils, Microvention) [12]. В ходе кон­тролируемого рандомизированного исследования HELPS произведено срав­нение 249 пациентов, которым была выполнена эмболизация ИА спиралями с гидрогель-полимерным покрытием первого поколения и 250 пациентов с аневризмами, эмболизированными голоплатиновыми спиралями. Реканали­зация в срок 18 месяцев наступила у 24% пациентов в гидрогелевой группе и у 33% в группе голоплатиновых спиралей [13]. Таким образом, применение гидрогель-полимерных спиралей Hydrocoil первого поколения уменьшало количество реканализаций аневризм в отдаленном периоде, однако данные спирали имеют ряд недостатков: относительная жесткость, необходимость подготовки (размягчение над паром), что увеличивало длительность проце­дуры, ограниченное время установки (5 минут) после контакта с кровью в связи со значительным разбуханием гидрогеля. Учитывая данные недостатки, были разработаны спирали с гидрогель-полимерным покрытием второго по­коления (HydroFrame, HydroFill и HydroSoft), которые лишены указанных не­достатков, поскольку филаменты гидрогеля расширяются внутри платиновой спирали в отличие от первого поколения Hydrocoil, в которых платиновый сердечник был окружен гидрогелем и платиновой нитью. Для сравнения ре­зультатов эндоваскулярного лечения аневризм с использованием гидрогеле­вых спиралей второго поколения с результатами использования голоплатино- вых спиралей было развернуто рандомизированное исследование HEAT (The New Generation Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial), в которое было включено 600 пациентов, пролеченных с 2011 по 2016 год. В настоящее время ведется сбор данных отдаленных результатов лечения [14].

**Баллон-ассистенция при эмболизации аневризмы микроспиралями**

Техника баллон-ассистенции при эмболизации аневризмы микроспира­лями впервые была описана J. Moret в 1997 г. как техника ремоделирования шейки аневризмы [15]. При этом во время установки спиралей неотделяе- мый баллон временно раздувается в проекции шейки аневризмы. Частота осложнений при использовании ремоделирующей и стандартной техни­ки была оценена в двух крупных мультицентровых проспективных сериях наблюдений: ATENA (Analysis of Treatment by Endovascular Approach of Non Ruptured Aneurysms) - при аневризмах без разрыва и CLARITY (Clinical and Anatomical Results in the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms) - при разорвавшихся аневризмах. В исследовании ATENA при нервавшихся анев­ризмах частота тромбоэмболических осложнений была сравнима в группе с баллон-ассистенцией и без (5,4% и 6,2% соответственно) со сходными клини­ческими исходами в обеих группах. Частота интраоперационных разрывов составила 3,2% в группе баллон-ассистенции и 2,2% в группе только спира­лей, клинические ухудшения при разрывах (летальность и инвалидизация) составили 1,4% при баллон-ассистенции и 0,9% в группе только спиралей. Общая инвалидизация составила 2,3% в группе баллон-ассистенции и 2,2% в группе только спиралей, общая летальность 1,4 и 0,9% соответственно [16]. Данное исследование показало схожесть клинических результатов и коли­чества осложнений ремоделирующей и стандартной техники эмболизации спиралями. При разорвавшихся аневризмах в исследовании CLARITY бал­лон-ассистенция была выполнена в 20,6% случаев из 766 пациентов. Частота осложнений также была сопоставима (тромбоэмболические осложнения - 11,3% в группе баллон-ассистенции, 12,7% при стандартном коилинге, интра­операционные разрывы 4,4% в обеих группах). В группе баллон-ассистенции инвалидизация составила 2,5%, летальность 1,3%, в группе только спиралей - 3,9% и 1,2% соответственно [17]. Таким образом, данное исследование не по­казало отличий в безопасности применения стандартной техники коилинга и ремоделирующей техники в свете интраоперационных осложнений и кли­нических исходов при разорвавшихся аневризмах.

Эндоваскулярным устройством, имеющим концепцию применения, по­добную баллону, является устройство Comaneci. Данное устройство, по сути, является временным стентом, устанавливаемым в проекции шейки аневриз­мы во время установки спиралей, выполняя ту же функцию, что и баллон, од­нако при этом не происходит остановки кровотока по несущей артерии, что может уменьшить риск тромбоэмболических осложнений. Стоит отметить, что при этом в отличие от баллонной техники отсутствует возможность контроля кровотечения при интраоперационном разрыве аневризмы [18].

**Стент-ассистенция при эмболизации аневризмы микроспиралями**

Эмболизация интракраниальных аневризм со стент-ассистенцией изна­чально была предложена для аневризм с очень широкой шейкой и для фу­зиформных аневризм [19, 20]. Использование стент-ассистенции имеет ряд положительных моментов: 1) позволяет удержать микроспираль в просвете аневризмы с неблагоприятными анатомическими особенностями (широ­кая шейка, низкие значения отношения высоты и ширины купола к размеру шейки, фузиформные аневризмы) [20, 21]; 2) может использоваться как ме­тод устранения технических осложнений (выпадение и/или миграция вит­ков спирали) [22]; 3) позволяет осуществить более плотную упаковку мешка аневризмы в пришеечной части [23]; 4) создает каркас для эндотелизации в области шейки аневризмы, что может способствовать снижению риска река­нализации аневризмы [24]; 5) в ряде случаев изменяет угол между несущей артерией и осью аневризмы и в связи с последующими гемодинамическими изменениями также может уменьшать риск реканализации [25]. Стент являет­ся металлическим инородным телом, имплантируемым в несущую артерию, в связи с этим риск тромбоэмболических осложнений значительно выше, чем при выполнении только традиционной эмболизации спиралями. При­менение двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) с целью снижения риска тромбообразования в до- и послеопе­рационном периоде является обязательным. Данный факт ограничивает при­менение стент-ассистенции только нервавшимися аневризмами. В послед­ние годы появляются сообщения о возможности применения стентирующих технологий при определенных условиях при разорвавшихся аневризмах [26, 27]. В обзоре литературы, посвященном использованию стент-ассистен­ции при разорвавшихся аневризмах, показано, что технический успех до­стигается в 93% случаев, однако значительно возрастает риск осложнений: внутричерепных кровоизлияний (до 11%) и тромбоэмболических эпизодов (до 6%), летальность может составлять до 19% [28]. Угнетение функции тром­боцитов, вызванное эффектом двойной антиагрегантной терапии, не может быть быстро нивелировано, в связи с чем массивность кровоизлияния мо­жет увеличиваться и затруднять последующие прямые нейрохирургические вмешательства (удаление гематомы, установка наружного вентрикулярного дренажа) [29].

Результаты одного из первых крупных исследований, сравнивающих ре­зультаты эмболизации аневризм спиралями со стент-ассистенцией со стан­дартным коилингом, опубликованы M. Piotin с соавт. [30]. В данном иссле­довании изучены результаты лечения 1137 пациентов с 1325 аневризмами, эмболизация которых выполнялась без стентов (1109 аневризм) и со стен­тами (216 аневризм). При операциях со стент-ассистенцией осложнения, сопровождающиеся стойким клиническим ухудшением в неврологическом статусе, наблюдались в 7,4% случаев, а при эмболизации только спиралями в 3,8% случаев (хоть эта разница была незначимой, р=0,64). Послеопераци­онная летальность в группе стент-ассистенции составила 4,6%, в группе без стентирования 1,2% (р=0,006). Контрольные ангиографические исследования выполнены в 114 из 216 случаев аневризм, выключенных со стент-ассистенци­ей и в 774 из 1109 случаев аневризм, эмболизированных только спиралями, реканализация выявлялась значительно реже в группе стент-ассистенции - в 14,9%, в группе коилинга - в 33,5%. Необходимо отметить, что в данном иссле­довании в 15 случаях применялись баллон-расширяемые коронарные стенты, при использовании которых осложнения со стойким ухудшением в невро­логическом статусе наблюдались в 26,7% случаев, летальность в 13,3%, в то время как при использовании саморасширяющихся стентов эти показатели составили 6,0% и 4,0% соответственно, что свидетельствует о том, что эволю­ция в дизайне стентов может значительно повлиять на безопасность приме­няемой методики. В обзоре литературы, основанном на опыте лечения 1517 пациентов с использованием метода стент-ассистенции, опубликованном

M. Shapiro с соавт. в 2012 г., частота осложнений составила 19% при летально­сти 2,1%. Тромбоэмболические осложнения наблюдались в 10%, геморраги­ческие в 2,2%, технические в 9% случаев [31]. Немедленная тотальная окклю­зия аневризмы была достигнута в 45% случаев. При контроле в отдаленном периоде доля тотально окклюзированных аневризм выросла до 61%, стеноз стента выявлен в 3,5%, окклюзия стента в 0,6% случаев. Таким образом, было показано, что при использовании стент-ассистенции наблюдается большее количество осложнений, однако увеличивается доля тотально выключенных аневризм, что оправдывает использование техники стент-ассистенции при сложных аневризмах.

В более поздних публикациях была показана сравнимая частота осложне­ний, связанных с операцией, при стент-ассистенции и традиционном коилин- ге. В исследование Yang, опубликованном в 2015 г., было включено 512 паци­ентов (243 - коилинг, 269 - стент-ассистенция), осложнения в группе коилинга наблюдались в 6,2%, в группе стент-ассистенции в 6,3% случаев, инвалидиза­ция - 1,6% и 1,1%, летальность - 1,2% и 1,5% соответственно [32].

В ходе эволюции интракраниальных стентов в 2011г. были разработаны низкопрофильные стенты, отличительной особенностью которых являет­ся возможность их доставки через микрокатетер с внутренним диаметром 0,0165”, это позволяет использовать стенты в сосудах от 1,5 мм [33, 34]. Ис­пользование низкопрофильных стентов позволяет совместить баллон- и стент-ассистенцию. При этом используется двухпросветный баллон, инфляция и дефляция которого производится через один просвет, после заполнения аневризмы спиралями с баллон-ассистенцией производится установка низко­профильного стента, используя второй просвет баллона в качестве катетера доставки стента.

**Потокперенаправляющие стенты**

Важнейшим прорывом в эндоваскулярной хирургии интракраниальных аневризм стала разработка и внедрение в клиническую практику потокпере- направляющих стентов (flow diverter). Потокперенаправляющие стенты пред­ставляют собой имплантаты с очень мелким диаметром ячейки, что создает высокую степень покрытия металлом в области шейки аневризмы, в связи с чем значительно уменьшается поток крови в аневризму, при этом боковые сосудистые ветви и перфорантные артерии остаются проходимыми. Умень­шение потока крови в аневризме ведет к стазу и тромбированию просвета аневризмы. Кроме этого, мелкопорозная структура стента служит каркасом для эндотелизации в области шейки аневризмы.

В системном обзоре, выполненном F. Briganti с соавт. в 2015 г. на основании 18 исследований, включающих 1483 пациента, 90% аневризм были локализова­ны на внутренней сонной артерии, 44% из них имели большой или гигантский размер [35]. Технические осложнения наблюдались в 8,3% (0-23,1%) случаев. Окклюзия или значительный стеноз артерии во время операции наблюдались в 3,8% случаев (0-8,3%). Окклюзия или значимый стеноз (>50%) во время ангио­графического контроля в отдаленном периоде наблюдался у 6,8% пациентов (0-18%). Ишемические осложнения в виде инфаркта мозга выявлены в 4,1% случаев (0-14,2%). Ишемия была результатом окклюзии несущей артерии либо в результате нарушения кровотока по перфорирующим артериям. Частота кро­воизлияний составила 2,9% (0-7,5%). При этом геморрагические осложнения встречались чаще при больших и гигантских аневризмах (4%), чем при малых (1,8%). Стойкое ухудшение в клиническом статусе наблюдалось в среднем в 3,5% случаев (1-15%), летальность в разных исследованиях варьировалась от 1 до 15% (в среднем 3,5%). Немедленная тотальная окклюзия аневризмы на­блюдалась в среднем в 10,8% случаев (2-18,2%). Через 3 месяца доля тотально окклюзированных аневризм возрастала в среднем до 60%, через 6 месяцев до 74,5% и через 12 месяцев до 89,6%. Частота тотальной окклюзии не зависела от размера и анатомических особенностей аневризмы.

Особенностью выключения аневризм при помощи потокперенаправля- ющих стентов является то, что окклюзия аневризмы возникает не сразу, а в большинстве случаев в течение нескольких месяцев, что наряду с необходи­мостью приема антиагрегантов ограничивает применение ППС при разорвав­шихся аневризмах. По мере накопления клинического опыта были выявлены специфические осложнения при установке ППС, которые не наблюдались при традиционной эмболизации аневризмы спиралями, а также при баллон- и стент-ассистенции. В частности, серьезным осложнением является отсрочен­ный разрыв аневризмы с развитием внутричерепного кровоизлияния. Часто­та данного осложнения составляет 1-2,4% [36, 37]. К недостаткам ППС можно отнести относительно высокую цену имплантата. ППС довольно быстро стали хорошей альтернативой другим эндоваскулярным методам выключения анев­ризм, однако должны быть более четко определены показания и противопо­казания к их применению.

**Внутрианевризматические имплантаты**

Техника разрыва потока (flow disruption) является методом выключе­ния аневризмы, заключающимся в установке в мешок аневризмы плетено­го имплантата (в частности WEB, Microvention, США), повторяющего форму аневризмы. Данный имплантат используется для выключения аневризм с широкой шейкой, преимущественно бифуркационных. Преимуществом пе­ред потокперенаправляющими стентами является отсутствие необходимо­сти применения двойной дезагрегантной терапии. В исследовании L. Pierot с совт., основанном на эндоваскулярном лечении 62 пациентов с использо­ванием WEB инвалидизация составила 3,1-3,3%, летальности не было [38].

В метаанализе литературы, проведенном Tau N. с соавт., основанном на 12 пу­бликациях, включающих 940 пациентов, технически успешная установка WEB выполнена в 97% случаев, в 9% потребовалось применение дополнительных методик. Периоперационные осложнения наблюдались в 14% случаев. В от­даленном периоде (в среднем 7 месяцев) летальность составила 5% и была выше при разорвавшихся аневризмах, адекватная окклюзия аневризмы на­блюдалась в 81% случаев [39]. Необходимы дальнейшие исследования для сравнения методики установки внутрианевризматических имплантатов с другими эндоваскулярными методами лечения.

**Заключение**

Значительный прогресс возможностей нейроангиографических комплек­сов, а также новейших эндоваскулярных инструментов и имплантатов для лечения интракраниальных аневризм позволяет выключать из кровотока практически любые интракраниальные аневризмы, ранее считавшиеся нео­перабельными. Необходимы дальнейшие исследования безопасности и эф­фективности различных методик эндоваскулярного лечения интракраниаль­ных аневризм.

**Литература**

1. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis / M.H. Vlak [et al.] // Lancet Neurol. - 2011. - Vol. 10. - P. 626-636.
2. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. / R. A. Gabriel [et al.] // Stroke. - 2010. - Vol. 41. - P. 21-26.
3. Subarachnoid hemorrhage incidence among whites, blacks and Caribbean Hispanics: the northern Manhattan study / D.L. Labovitz [et al.] // Neuroepidemiology. - 2006. - Vol. 26. - P. 147-150.
4. Serbinenko, F.A. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels / F.A. Serbinenko // J. Neurosurg. - 1974. - Vol. 41. P. 125-145.
5. Сербиненко, Ф.А. Окклюзия баллоном мешотчатых аневризм артерий голов­ного мозга / Ф.А. Сербиненко // Вопр. нейрохирургии. - 1974. - № 4. - С. 8-15.
6. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results / G. Guglielmi [et al.] // J. Neurosurg. - 1991. - Vol. 75. P. 1-7.
7. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. / G. Guglielmi [et al.] // J. Neurosurg. - 1991. - Vol. 75. P. 8-14.
8. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients / F. Vinuela [et al.] // J. Neurosurg. - 1997. - Vol. 86. - P. 475-482.
9. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion / A. J. Molyneux [et al.] // Lancet. - 2005. - Vol. 366. - P. 809-817.
10. Long-term angiographic recurrences after selective treatment endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. / J. Raymond [et al.] // Stroke. - 2003. - Vol. 34. - P. 1398-1403.
11. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates / S.P. Ferns [et al.] // Stroke. - 2009. - Vol. 40. - P. e523-e529.
12. Эндоваскулярная эмболизация интракраниальных аневризм микроспи­ралями, покрытыми гидрогелем: первые результаты / Е.В. Кисурин, [и др.] // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сборник научных трудов / РНПЦ неврологии и нейрохирургии; под ред. С. А. Лихачева. - Минск, 2013. - Вып. 16. - С. 136-144.
13. Hydrogel-coated coils versus bare Neuroradiology platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial / P.M. White [et al.] // Lancet. - 2011. - Vol. 377(9778). - P. 1655-1662.
14. New generation Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT): a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. / K.R. Abi-Aad [et al.] // Neuroradiology. - 2018. - Vol. 60(10). - P. 1075-1084.
15. The “remodelling technique” in the treatment of wide neck intracranial aneurysms. / J. Moret [et al.] // Intervent. Neuroradiol. - 1997. - Vol. 3. - P. 21-35.
16. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: comparison of safety of remodeling technique and standard treatment with coils. / L. Pierot [et al.] // J. Radiology. - 2009. - Vol. 251. - P. 846-855.
17. Remodeling Technique for Endovascular Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms Had a Higher Rate of Adequate Postoperative Occlusion than Did Conventional Coil Embolization with Comparable Safety / L. Pierot [et al.] // Radiology. - 2011. - Vol. 258. - P. 546-553.
18. Early experience with a temporary bridging device (Comaneci) in the endovascular treatment of ruptured wide neck aneurysms / S. Sirakov [et al.] // J. Neurointerv. Surg. - 2018. - Vol. 10(10). - P. 978-982.
19. Stents for intracranial aneurysms: The beginning of a new endovascular era / A.K. Wakhloo [et al.] // Neurosurgery. - 1998. - Vol. 43. - P. 377-379.
20. Stent-assisted reconstructive endovascular repair of cranial fusiform atherosclerotic and dissecting aneurysms: long-term clinical and angiographic follow-up. / A.K. Wakhloo [et al.] // Stroke. - 2008. - Vol. 39. - P. 3288-3296.
21. Self-expandable stent-assisted coiling of wide-necked intracranial aneurysms: a single-center experience / S. Akpek [et al.] // Am. J. Neuroradiol. - 2005. - Vol. 26. - P. 1223-1231.
22. Stent placement in patients with acute subarachnoid haemorrhage: when is it justified? / A.G. Murchison [et al.] // Neuroradiology. - 2018. - Vol. 60(7). - P. 735-744.
23. The effect of vascular reconstruction device-assisted coiling on packing density, effective neck coverage, and angiographic outcome: An in vitro study / B.R. Bendok [et al.] // Neurosurgery. - 2007. - Vol. 61. - P. 835-840.
24. Lopes, D. Histological postmortem study of an internal carotid artery aneurysm treated with the Neuroform stent / D. Lopes, S. Sani // Neurosurgery. - 2005. - Vol. 56. - P. E416.
25. Modification of cerebral vascular anatomy induced by Leo stent placement depending on the site of stenting: A series of 102 cases. / Y. Chau [et al.] // J. Interv. Neuroradiol. - 2016. - Vol. 22(6). - P. 666-673.
26. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: indications, techniques and results / R. Anxionnat [et al.] // Diagn. Interventional Imaging. - 2015. - Vol. 96. - P. 667-675.
27. Stent-assisted coiling for the treatment of ruptured micro-intracranial wide­necked aneurysms. / M. Yu [et al.] // Interv Neuroradiol. - 2015. - Vol. 21. - P. 40-43.
28. Stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms: a qualitative, systematic review of the literature / K. D. Bodily [et al.] // Am. J. Neuroradiol. - 2011. - Vol. 32(7). - P. 1232-1236.
29. Intracranial hemorrhage associated with stent-assisted coil embolization of cerebral aneurysms: a cautionary report / L.M. Tumialan [et al.] // J. Neurosurg. - 2008. - Vol. 108. - P. 1122-1129.
30. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms / M. Piotin [et al.] // Stroke. - 2010. - Vol. 41. - P. 110-115.
31. Stent-supported aneurysm coiling: a literature survey of treatment and follow­up / M. Shapiro [et al.] // Am. J. Neuroradiol. - 2012. - Vol. 33. - P. 159-163.
32. Comparison of stentassisted coiling vs coiling alone in 563 intracranial aneurysms: safety and efficacy at a high-volume center / H. Yang [et al.] // Neurosurgery. - 2015. - Vol. 77. - P. 241-247.
33. Low-profile Visualized Intraluminal Support device (LVIS Jr) as a novel tool in the treatment ofwide-necked intracranial aneurysms: initial experience in 32 cases / D. Behme [et al.] // J. Neurointerv. Surg. - 2015. - Vol. 7. - P. 281-285.
34. Dual stenting using low-profile LEO baby stents for the endovascular management of challenging intracranial aneurysms / I. Akmangit [et al.] // Am. J. Neuroradiol. - 2015. - Vol. 36. - P. 323-329.
35. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review / F. Briganti [et al.] // Neuroradiol. J. - 2015. - Vol. 28(4). - P. 365-375.
36. Kulcsar, Z., Szikora I. The ESMINT Retrospective Analysis of Delayed Aneurysm Ruptures after flow diversion (RADAR) study / Z.Kulcsar, I. Szikora // EJMINT. - 2012. <http://www.ejmint.org/>.
37. Retrospective Analysis of Delayed Intraparenchymal Hemorrhage after Flow-Diverter Treatment: Presentation of a Retrospective Multicenter Trial / A. Benaissa [et al.] // American Journal of Neuroradiology - 2016. - Vol. 37 (3) - P. 475-480.
38. WEB Treatment of Intracranial Aneurysms: Feasibility, Complications, and 1-Month Safety Results with the WEB DL and WEB SL/SLS in the French Observatory / L. Pierot [et al.] // Am. J. Neuroradiol. - 2015. - Vol. 36. - P. 922-927.
39. The Woven EndoBridge (WEB) for Endovascular Therapy of Intracranial Aneurysms: Update of a Systematic Review with Meta-Analysis / N. Tau [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2010. - Vol. 166. - P. 110-115.

УДК [616.831:616.13-007.644-089]:616-073.4-8

Станкевич С.К.1, Шанько Ю.Г.1, Смеянович А.Ф.1, Журавлёв В.А.2,

Смеянович В.А.1, Рубахов А.М.1, Чухонский А.И.1

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

Анализ результатов хирургического лечения доброкачественных новообразований передней черепной ямки транскраниальным эндоскопическим методом

Резюме

С каждым годом наблюдается неуклонный рост количества операций по поводу опухолей головного мозга. В настоящее время нет четко сформули­рованных показаний к использованию транскраниального и эндоскопиче­ского методов проведения операций и алгоритма ведения таких пациентов в раннем послеоперационном периоде. Нами внедрено несколько методов хирургического лечения базальной ликвореи, с учетом локализации свища, которые успешно применяются в нейрохирургических отделениях нашей кли­ники. Приведены результаты различных методик оперативных вмешательств, их сравнительный анализ.

**Введение**

В течение года в нейрохирургических отделениях Республики Беларусь оперируется более 1000 пациентов с внутричерепными новообразованиями, из которых более половины (51,1%) составляют внемозговые доброкачествен­ные опухоли мозговых оболочек и черепных нервов, и их число ежегодно увеличивается. Нозологический ряд представлен широким спектром новоо­бразований, локализованных в пределах истинных анатомических границ ос­нования черепа. Они включают в себя группу различных по гистологической принадлежности (менингиома, невринома, аденома, краниофарингиома) но­вообразований, которые могут сопровождаться вовлечением в патологиче­ский процесс мозговой ткани, черепных нервов и магистральных сосудов и являются одной из самых сложных форм опухолей области головы и шеи [3]. Как правило, поражение основания черепа происходит вторично при мест­ном распространении опухолевого процесса соседних локализаций (оболоч­ки головного мозга, черепные нервы и др.), реже - первично при развитии опухоли непосредственно из костных структур, составляющих основание че­репа [9]. Опухоли в области основания черепа всегда представляли трудности для хирургического лечения в связи с ограниченностью анатомической зоны, близким соседством жизненно важных структур, трудностью соблюдения ра­дикальности при удалении опухолей, локализованных в центральных отделах черепа, наличием послеоперационных дефектов, которые сопровождаются послеоперационной ликвореей, выраженными косметическими и функцио­нальными нарушениями. Традиционный микрохирургический метод удале­ния опухолей основания черепа требует выполнения больших костно-пла­стических трепанаций черепа для обеспечения достаточного доступа, а также для подхода к основанию черепа требуется тракция и отведение мозговой ткани мозговыми ретракторами, что приводит к развитию косметического дефекта, функциональных неврологических нарушений, часто приводящих к инвалидизации пациента или к летальному исходу [1, 3, 6, 7]. Все это требует разработки и внедрения менее травматичных и более эффективных методов хирургического лечения опухолей основания черепа. Уже давно сформулиро­ван главный принцип хирургических вмешательств на основании черепа как фактор успешного исхода операции, который заключается в обеспечении ми­нимального доступа, позволяющего выполнить радикальную операцию наря­ду с минимальной тракцией головного мозга [2, 12, 13]. В ходе совершенство­вания хирургической техники появилось множество различных вариантов до­ступов как к передним, так и к боковым и задним отделам основания черепа, позволяющих выполнять в большинстве случаев радикальные хирургические вмешательства, однако объем функциональных нарушений и косметические дефекты после подобных вмешательств являются настолько частыми и выра­женными, что их восстановление требует больших усилий, а в некоторых слу­чаях становится несовместимым с жизнью [6, 8].

В последние годы все большую актуальность в нейрохирургии приобре­тают малоинвазивные эндоскопические методы лечения, основными преиму­ществами которых являются малая травматичность, хорошая освещенность и экспозиция операционного поля, что обусловливает минимизацию операци­онной травмы [2, 10, 12, 13]. В современной литературе отсутствует единство во взглядах на тактику оперативного лечения доброкачественных опухолей основания черепа и выбор хирургической методики. До настоящего времени не разработаны оптимальные методы эндоскопических технологий в хирур­гии опухолей основания черепа, существует проблема закрытия послеопера­ционных дефектов основания черепа в профилактике послеоперационной ликвореи. Современные научные публикации зачастую имеют противоречи­вый характер [5, 8, 12, 16]. Это обстоятельство определяет необходимость по­иска новых, более эффективных методов хирургического лечения пациентов с доброкачественными опухолями основания черепа.

Наибольший показатель заболеваемости на основе первичной обраща­емости с доброкачественными опухолями головного мозга находился в воз­растной группе от 50 до 65 лет. Учитывая, что заболеваемость наблюдается преимущественно у лиц трудоспособного возраста, эффективное хирурги­ческое лечение данной патологии является актуальной медико-социальной проблемой, решение которой должно осуществляться в рамках Националь­ной программы демографической безопасности Республики Беларусь.

**Материалы и методы**

Проведена оценка применяемых методов хирургического лечения добро­качественных опухолей основания черепа по ретроспективным данным. Все­го было анализировано 69 историй болезней пациентов с доброкачественны­ми новообразованиями мозговых оболочек и черепных нервов основания че­репа. Все 69 пациентов были оперированы в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 01.01.2016 по 28.02.2017 года стандарт­ным транскраниальным микрохирургическим методом: выполнялась кост­но-пластическая трепанация черепа при доброкачественных новообразова­ниях передней черепной ямки (ПЧЯ) или средней черепной ямке (СЧЯ) или резекционная трепанация черепа при локализации опухоли в задней череп­ной ямке (ЗЧЯ). После выполнения трепанации рассекалась твердая мозговая оболочка, мозговыми шпателями производилась тракция мозговой ткани для возможности подхода к опухоли, удаление производилось с помощью ультра­звукового аспиратора, под оптическим увеличением (бинокулярная лупа или операционный микроскоп).

Был проведен анализ характера новообразования, его локализация, мето­дика выполнения оперативного вмешательства, длительность стационарного лечения.

У всех пациентов наличие новообразования диагностировано после вы­полнения магнитно-резонансной томографии (МРТ). Из них было 8 пациен­тов с локализацией новообразования в ПЧЯ, 9 - в СЧЯ и 52 - в ЗЧЯ. В основ­ном это были невриномы и менингиомы. Все пациенты были оперированы в исходно удовлетворительном состоянии (по шкале комы Глазго - 15 бал­лов). В раннем послеоперационном периоде пациенты находились в отде­лении интенсивной терапии и реанимации в среднем 1-2 суток. Средняя длительность стационарного лечения данной группы пациентов составила 21,9±1,06 (x ± 1,96 х SE) койко-дня.

Был проведен анализ обследований пациентов с доброкачественными опухолями основания черепа, у которых опухоль была верифицирована и в последующем оперирована. Обследование пациентов основывалось на ком­плексной оценке жалоб, анамнеза заболевания, данных общеклинического, неврологического, оториноларингологического, нейроофтальмологическо- го обследований, лабораторных и интраскопических методов исследования: МРТ или спиральной компьютерной томографии (СКТ) головы, церебральной ангиографии.

Всем пациентам для уточнения характера неврологических проявлений проводились неврологический осмотр, оториноларингологическое и ней- роофтальмологическое обследование. Основным методом диагностики при выявлении доброкачественных опухолей основания черепа являлось МРТ с контрастным усилением (выполняется всем пациентам с данной патологией). МРТ позволяет визуализировать локализацию опухоли, выявить вовлечение в опухолевый процесс мозговой ткани, черепных нервов и магистральных со­судов, определить характер опухоли и спланировать тактику хирургического вмешательства. СКТ в основном выполнялось на амбулаторном этапе при на­личии у пациента жалоб или неврологической симптоматики после осмотра невролога. Церебральная ангиография выполнялась пациентам с большими доброкачественными гиперваскуляризированными опухолями основания черепа с целью последующей эмболизации сосудистой сети опухоли.

Был разработан алгоритм проведения диагностических процедур паци­ентам с подозрением на наличие доброкачественной опухоли основания черепа (рис. 1). Алгоритм включает в себя сбор анамнеза, общеклинические обследования: неврологический осмотр для выявления общемозговой и оча­говой симптоматики, оториноларингологическое обследование для опреде­ления снижения слуха, нейроофтальмологическое обследование глазного дна, МРТ головы с контрастным усилением. При выявлении опухоли оценива­ется ее кровоснабжение. Пациентам, у которых имеется гиперваскуляризиро­ванная опухоль, выполняется церебральная ангиография и эндоваскулярная эмболизация сосудистой сети опухоли, после этого плановое хирургическое удаление опухоли. Если опухоль не гиперваскуляризированная, выполняется хирургическое удаление опухоли без церебральной ангиографии. Этот ал­горитм был применен в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии у 12 пациентов, у всех пациентов диагностированы добро­качественные опухоли (8 неврином VIII нерва, 2 ольфакторные менингиомы, 2 менингиомы бугорка турецкого седла). Все пациенты были оперированы в плановом порядке.

Подозрение на наличие ОГМ

Сбор анамнеза  
неврологический осмотр;

Общеклинические обследования:

оториноларингологическое обследование;  
нейроофтальмологическое обследование

МРТ головного мозга

Выявлена ОГМ

Не выявлена ОГМ

Амбулаторное лечение

Гиперваскуля-  
ризированная ОГМ

Негиперваскуля-  
ризированная ОГМ

Диагностическая ангиография с  
попыткой эмболизации сосудистой сети  
ОГМ

Хирургическое лечение

**Рис. 1. Алгоритм проведения диагностических процедур у пациентов с доброкачественными опухолями основания черепа**

Проведено комплексное клиническое обследование группы пациентов (21 человек) с доброкачественными опухолями основания черепа ПЧЯ и хи­азмально-селлярной области. В группу были включены пациенты с интраско- пически диагностированными первичными доброкачественными опухолями основания черепа в ПЧЯ, которые затем были оперированы в РНПЦ невроло­гии и нейрохирургии. Все пациенты были исходно в удовлетворительном со­стоянии. Было обследовано 16 женщин и 5 мужчин, возраст составил от 36 до 76 лет. Всем пациентам была выполнена МРТ головы, из них 16 с контрастным усилением (гадовист, омнисан). Все пациенты были осмотрены неврологом на предмет наличия неврологической симптоматики. У 5 пациентов невро­логических проявлений заболевания не было выявлено. 16 пациентам было проведено нейроофтальмологическое и оториноларингологическое обсле­дование. 5 пациентам выполнено СКТ головы с целью верификации дефекта основания черепа. У 3 пациентов были выявлены гиперваскуляризированные опухоли основания черепа, выполнялась церебральная ангиография с после­дующей эндоваскулярной эмболизацией сосудистой сети опухоли клеевой композицией «Onyx» у 2 пациентов, у 1 пациента эмболизировать сосудистую сеть опухоли технически не представлялось возможным.

После проведения диагностического алгоритма обследований у всех 21 паци­ента диагностированы доброкачественные опухоли основания черепа в ПЧЯ: 14 менингиом, 4 аденомы гипофиза, 2 краниофарингиомы, 1 кавернозная ангиома.

Всем пациентам было выполнено хирургическое удаление опухоли ПЧЯ в плановом порядке в условиях РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Проведен тщательный анализ результатов обследования 21 пациента с впервые выявленными доброкачественными опухолями основания черепа, локализующимися в ПЧЯ и хиазмально-селлярной области и результаты хи­рургического лечения 33 пациентов с доброкачественными опухолями осно­вания черепа, локализующимися в ПЧЯ и хиазмально-селлярной области опе­рированных стандартным транскраниальным микрохирургическим методом по ретроспективным данным.

Был разработан перечень показаний для выполнения транскраниального эндоскопического удаления доброкачественных опухолей основания черепа ПЧЯ и хиазмально-селлярной области:

* диагностированное доброкачественное объемное образование, локали­зующееся в основании черепа в пределах ПЧЯ или хиазмально-селлярной области;
* размеры образования не должны превышать 60 мм в диаметре;
* наличие компрессирующего воздействия на мозговые структуры, череп­ные нервы или магистральные сосуды головного мозга;
* гормональные нарушения при воздействии на хиазмально-селлярную об­ласть;
* расстройство зрения, нарушение полей зрения, обусловленные компрес­сией хиазмы и зрительных трактов;
* распространение опухоли должно находиться в пределах дуги воздей­ствия супраорбитального или трансназального доступа.

Был разработан перечень противопоказаний для выполнения транскра­ниального эндоскопического удаления доброкачественных опухолей основа­ния черепа ПЧЯ и хиазмально-селлярной области:

* доброкачественное объемное образование основания черепа, распро­страняющееся за пределы ПЧЯ;
* рост опухоли в канал зрительного нерва;
* наличие внутримозговой опухоли;
* обширная инвазия опухоли в решетчатые или клиновидные пазухи;
* инвазия опухоли в кости основания черепа;
* муфтообразное обрастание черепных нервов, хиазмы или магистральных сосудов головного мозга;
* распространение латеральнее развилки внутренних сонных артерий;
* нарушение ликворооттока и внутричерепная гипертензия, обусловлен­ные внедрением опухоли в III желудочек;
* наличие ликвореи, обусловленной одновременным разрушением опухо­лью диафрагмы и дна турецкого седла;
* отек головного мозга;
* гнойно-воспалительные осложнения;
* отсутствие возможности интраоперационного люмбального дренирова­ния ликвора;
* злокачественные заболевания (Grade III-IV).

Суть разработанного перечня показаний и противопоказаний заключает­ся в том, что наличие одного и более показаний позволяет проводить диф­ференцированный отбор пациентов для выполнения малоинвазивных эндо­скопических операций по удалению доброкачественных опухолей основания черепа ПЧЯ и хиазмально-селлярной области. При наличии одного или более противопоказаний риск развития интраоперационных осложнений возраста­ет и пациенту выполняется открытое микрохирургическое удаление опухоли. Это приведет к уменьшению риска развития послеоперационных осложне­ний и летальных исходов [1, 4, 8, 9, 11, 14, 15, 16].

Была разработана схема способов транскраниального эндоскопического доступа к доброкачественным опухолям основания черепа в передней череп­ной ямке и хиазмально-селлярной области, которая включает в себя последо­вательность интраоперационных манипуляций в зависимости от локализации опухоли:

* установка наружного люмбального дренажа;
* выполнение костно-пластической трепанации (КПТ) черепа (супраорби­тальная, антиптериональная, трансглабелярная);
* пластика дефекта лобной пазухи (супраорбитальная и трансглабелярная КПТ);
* инфузия осмодиуретиков;
* рассечение твердой мозговой оболочки (ТМО);
* ревизия основания черепа эндоскопом;
* эндоскопическое удаление опухоли;
* гемостаз;
* пластика ТМО;
* пластика костного дефекта;
* послойный косметический шов раны [5, 9, 10, 11, 15, 16];

После диагностирования доброкачественной опухоли основания черепа в ПЧЯ с применением ранее разработанного нами алгоритма диагностики пациентов с доброкачественными опухолями основания черепа пациентам выставлялись показания к плановому оперативному лечению согласно раз­работанного нами перечня показаний и противопоказаний для выполнения транскраниального эндоскопического удаления доброкачественных опухо­лей основания черепа передней черепной ямки и хиазмально-селлярной об­ласти.

**Результаты и обсуждение**

Проведен анализ ближайших результатов хирургического лечения 37 пациентов (основная группа) с клинически и интраскопически (МРТ) диа­гностированными доброкачественными опухолями основания черепа в ПЧЯ и хиазмально-селлярной области оперированных эндоскопическим методом в исходно удовлетворительном состоянии. Была создана контрольная группа сравнения (33 пациента). Группу контроля составили пациенты с клинически и интраскопически (МРТ) диагностированными доброкачественными опухо­лями основания черепа в ПЧЯ и хиазмально-селлярной области, оперирован­ные транскраниальным микрохирургическим методом в исходно удовлетво­рительном состоянии. Всем пациентам выполнено первичное хирургическое вмешательство. Все оперативные вмешательства выполнялись под общим эндотрахеальным наркозом. Эндоскопические вмешательства выполнялись эндоскопическим оборудованием Carl Storz (Германия) с системой видеореги­страции, эндоскопами диаметром 2,9 мм с углом обзора 0о, 30о, 45о, специаль­ным эндоскопическим набором микроинструментов. Зона оперативного вме­шательства располагалась на глубине 5,0-7,0 см, размер операционного поля - от 1,0 до 3,0 см. Транскраниальные микрохирургические вмешательства вы­полнялись с использованием операционных микроскопов Karl Zeiss, Leica (Германия) с системами видеомониторинга и микрохирургического инстру­ментария. Размер трепанационного окна при этом составлял около 5,0х6,0 см.

Анализировались послеоперационный койко-день, длительность нахож­дения в отделении анестезиологии и реанимации, наличие послеоперацион­ных осложнений, послеоперационного косметического дефекта, летальность.

У пациентов основной группы, оперированных эндоскопическим мето­дом, послеоперационный койко-день составил 8,96±0,76 (X ± 1,96 х SE). У па­циентов, оперированных транскраниальным микрохирургическим методом, послеоперационный койко-день составил 15,83±4,82. При сравнении сроков послеоперационного стационарного лечения пациентов основной и кон­трольной групп выявлены достоверные различия (р*Х*2=0,001).

У пациентов основной группы, оперированных эндоскопическим ме­тодом, койко-день нахождения в отделении анестезиологии и реанимации

Таблица 1

Частота послеоперационных осложнений

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Послеоперационные осложнения** | **Основная группа** | | **Контрольная группа** | |
| **Абс. число** | **%** | **Абс. число** | **%** |
| Судорожный синдром | 2 | 5,4 | 3 | 15 |
| Наличие гематомы | - | - | 2 | 10 |
| Ишемические поражения мозга | - | - | 3 | 15 |
| Отек мозга | - | - | 2 | 10 |
| Неврологический дефицит | 1 | 2,7 | 6 | 20 |
| Другие осложнения, не связанные с основным заболеванием | 2 | 5,5 | 3 | 15 |
| Всего | 4 | 10,8 | 17 | - |

составил 1,13±0,76. У пациентов, оперированных транскраниальным микро­хирургическим методом, послеоперационный койко-день составил 3,4±0,82. При сравнении сроков нахождения в отделении анестезиологии и реанима­ции пациентов основной и контрольной групп выявлены достоверные разли­чия (р*Х*2=0,001).

Послеоперационные осложнения раннего послеоперационного периода обоих групп представлены в табл. 1.

У двух пациентов основной группы, оперированных эндоскопическим методом, в раннем послеоперационном периоде наблюдался единичный су­дорожный приступ, купирован медикаментозно. У одного пациента был не­врологический дефицит в виде когнитивных нарушений. У одного пациента развился флеботромбоз вен нижней конечности без флотации и у одного па­циента развился гипертонический криз.

У пациентов контрольной группы, оперированных транскраниальным ми­крохирургическим методом, в раннем послеоперационном периоде наблю­дались следующие осложнения: судорожный приступ был у троих пациентов, купирован медикаментозно; у двоих пациентов произошло кровоизлияние в ложе удаленной опухоли, они были оперированы повторно с выполнением декомпрессивной трепанации черепа, в последующем у них развивался отек головного мозга; у троих пациентов на контрольном обследовании (СКТ) ди­агностированы ишемические поражения лобных долей; неврологический де­фицит развился у четырех пациентов (птоз - 1, вегетативное состояние - 1, когнитивные нарушения - 4); флеботромбоз нижних конечностей развился у двоих пациентов и пневмония у одного.

Установлены значимые различия по частоте развития послеоперацион­ных осложнений. Отмечено достоверное снижение частоты развития послео­перационных осложнений в группе пациентов, оперированных эндоскопиче­ским методом с 85,0 до 10,8% (р*Х*2=0,001).

Послеоперационный косметический дефект наблюдался у 8 (40,0%) па­циентов, оперированных транскраниальным микрохирургическим методом: птоз - 1, наличие послеоперационного дефекта черепа - 2, наличие после­операционного рубца вне зоны роста волос - 5. У пациентов, оперированных эндоскопическим методом, визуально косметических дефектов не выявлено.

В основной и в контрольной группах обследованных пациентов послеопе­рационной летальности не было.

Результат оперативного лечения в основном зависит от правильного выбо­ра оптимального хирургического доступа, который подбирается индивидуаль­но каждому пациенту в зависимости от локализации опухоли. Доступ должен обеспечить хорошую визуализацию опухоли, возможность подхода к ней, ми­нимальную травму мозга. Нами разработаны и внедрены показания и противо­показания для транскраниального эндоскопического метода удаления добро­качественных новообразований мозговых оболочек и черепных нервов осно­вания черепа, что позволило улучшить результаты хирургического лечения.

**Литература**

1. Анатомия и топография нервной системы. Учебное пособие / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк, С.В. Клочкова // ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 192 с.
2. Виганд, М.Э. Эндоскопическая хирургия околоносовых пазух и переднего отдела основания черепа / М.Э. Виганд, Х. Иро : пер. с англ. - М.: Медицин­ская литература, 2010. - 296 с.
3. Долгушин Б. И. Опухоли основания черепа. Атлас. Б.И. Долгушин, Е.Г. Ма- тякин, А.М. Мудунов и др./ Под ред. Б.И. Долгушина. — М.: Практическая медицина, 2011. - 120 с.: ил.
4. Концепция key-hole хирургии аневризм / О.Н. Древаль [и др.] // На- учн.-практич. журнал «Неврология и нейрохирургия Казахстана». - 2016. - №2 (43) - С. 16-23.
5. Минимальная орбитозигоматическая краниотомия в хирургии супратен­ториальных аневризм и образований передней и средней черепной ямки / Р.С. Джинджихадзе [и др.] // Науч. практ. журн. Вопросы нейрохирургии. - 2016. - №4. - С. 40-47.
6. Оперативные доступы в нейрохирургии. Том 1. Голова / А. И. Гайворонский, Е. Н. Кондаков, Д. В. Свистов, Д. А. Гуляев // Санкт-Петербург, Спецлит, 2015. - 264 с.
7. Пискунов, В. С. Клиническая анатомия решетчатой кости и решетчатого ла­биринта / В. С. Пискунов, И. С. Пискунов. - Курск, 2009. - 170 с.
8. Супра- и трансорбитальные доступы в остром периоде субарахноидально­го аневризматического кровоизлияния. Показания и противопоказания / Р.С. Джинджихадзе [и др.] // Росс. нейрохирургич. журн. им. проф. А.Л. По­ленова. - 2016. - Т. 8, №2. - С. 18-23.
9. Чрезбровная (трансцилиарная) супраорбитальная краниотомия по типу “keyhole” в хирургии опухолей передней черепной ямки и аневризм пе­редней циркуляции виллизиева круга: первый опыт нейрохирургического отделения // А.Г. Алексеев [и др.] // Российский нейрохирургический жур­нал имени профессора А.Л. Поленова. - 2014. - Т. VI. № 2. - С. 16-21.
10. Эндоскопическая ассистенция при нейрохирургических вмешательствах на головном мозге / О.Н. Древаль [и др.] // Росс. нейрохирургич. журн. им. проф. А.Л. Поленова. - 2014. - Т. 4. №2. - С. 76-84.
11. D. Ryan Ormond. The Supraorbital Keyhole Craniotomy through an Eyebrow Incision: Its Origins and Evolution (review article). // Minimally Invasive Surgery. 2013. P. 1-11
12. Endoscopic assisted of neurosurgical pathology depth localization / R.L. Kambiev [et al.] // Науч. журн. «Medical Science». - Poland., 2008. - Т.3, № 2. - С. 42-45.
13. Endoscopic scull base surgery / Hrayr K. Shahinian [et al.] - Humana Press, 2008. - 193 р.
14. Hernesniemi J., Ishii K., Niemela M., et al. Lateral supraorbital approach as an alternative to the classical pterional approach // Acta Neurochir (Wien) - 2005 supple. No 94. Р. 17-21.
15. Reisch R., Stadie A., Kockro R. The Minimally Invasive Supraorbital Subfrontal Key-Hole Approach for Surgical Treatment of Temporomesial Lesions of the Dominant Hemisphere // Minim Invas Neurosurg 2009; 52.
16. Telera S., Carapella C.M., Caroli F. et al., “Supraorbital keyhole approach for removal of midline anterior cranial fossa meningiomas: a series of 20 consecutive cases” Neurosurgical Review, vol. 35, pp. 67-83, 2012.

Макаревич С.В., Мазуренко А.Н., Криворот К.А., Залепугин С.Д.

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

Особенности повреждений позвоночника у пациентов детского возраста

Резюме

У детей травма позвоночника встречается намного реже, чем у взрослых. Тем не менее у них могут наблюдаться самые разнообразные повреждения позвоночника, включая стабильные и нестабильные, с неврологическими расстройствами и без них. Дети получают повреждения позвоночника вслед­ствие резких движений в нем, а также незрелости как самого позвоночника, так и окружающих его мягких тканей. Специалисту необходимо понимать особенности анатомии и биомеханики позвоночника ребенка, а также знать механизмы повреждения, методы консервативной терапии и технику стаби­лизирующих вмешательств, характерных для этой группы пациентов.

**Ключевые слова:** дети, повреждения позвоночника, методы лечения.

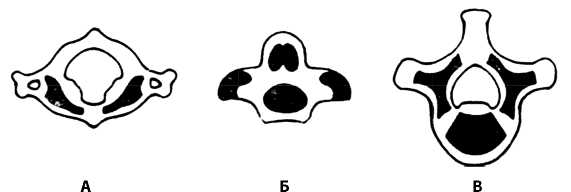
**Введение**

Большая часть повреждений позвоночника и спинного мозга происходит у пациентов в возрасте от 15 до 40 лет [5]. В целом у детей сравнительно редко встречаются повреждения позвоночника, и еще реже - повреждения спинно­го мозга. Пациенты младше 15 лет составляют менее 10% из общего количе­ства лиц с повреждениями спинного мозга. Ежегодная частота повреждений спинного мозга у детей (до 15 лет) составляет 1 случай на 1 000 000 населения, а у более старших пациентов - 17 случаев на 1 миллион популяции [2].

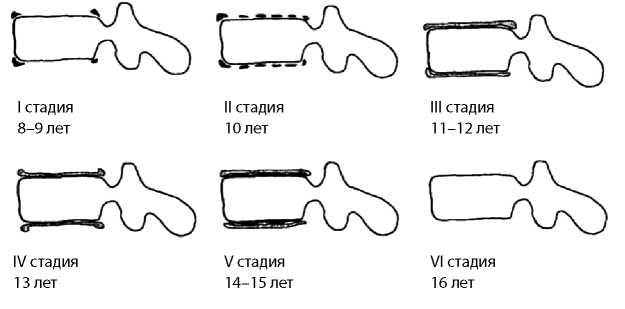
Несмотря на низкую частоту травм, ряд особенностей, характерных толь­ко для детского возраста, требуют внимания. У детей повышена двигательная активность, что увеличивает риск получения ими травмы. Наиболее частыми причинами травм позвоночника являются дорожно-транспортные проис­шествия (ДТП), падения, спортивные травмы и травмы у новорожденных [1]. Отличительные особенности повреждений позвоночника у детей обусловли­вает то, что растущий позвоночный столб имеет определенные биомехани­ческие черты, которые приводят к специфическим видам повреждений. По­вреждения спинного мозга без рентгенологических проявлений встречаются примерно в трети случаев травм позвоночника [8]. Большая эластичность позвоночного столба ребенка, большее соотношение «голова-тело» также играет роль в этиологии данных травм. Повреждение детского позвоночни­ка может пройти через ростовую пластинку или диск, приводя к компрессии спинного мозга и его корешков фрагментами хряща, что не визуализируется на рентгенограммах. Часто у детей также имеются сопутствующие факторы риска повреждений, такие как нестабильность связок, дисплазия позвоноч­ника и врожденные деформации. У детей могут потребоваться различные методы хирургического лечения, при этом хирург сталкивается с малыми ана­томическими размерами позвонков, необходимостью обеспечить будущий рост позвоночника и различные виды двигательной активности. В процессе наблюдения и реабилитации пациентов детского возраста возникает харак­терная только для детей проблема - развитие деформации позвоночника в процессе роста.

Анатомические особенности позвоночника у детей. В позвоночнике в те­чение первых 15-18 лет жизни происходит ряд последовательных анатоми­ческих и биомеханических изменений. Центры окостенения увеличиваются, синхондрозные сочленения - срастаются, что постепенно приводит к сниже­нию мобильности позвоночника ребенка (рис. 1 и 2).

Околопозвоночные структуры, особенно околопозвоночные мышцы и связки, недоразвиты. В процессе роста ребенка эти околопозвоночные образо­вания также становятся мощнее. У детей все эти свойства позволяют позвоноч­нику удлиняться быстрее, чем спинному мозгу, что приводит к изолированным повреждениям последнего - без повреждения позвоночного столба. Сустав­ные фасетки верхнешейных позвонков у детей стоят более горизонтально, что обуславливает больший объем движений в верхнешейном отделе позвоноч­ника. Рентгенологически эти особенности могут расцениваться как подвывих.



**Рис. 1. Очаги окостенения позвонков: А - атлант, Б - аксис, В - позвонок других отделов позвоночника**

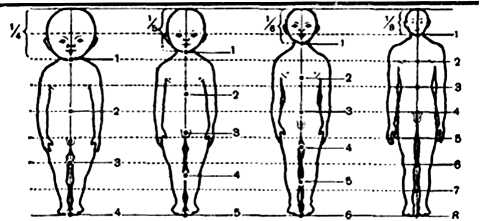


I стадия - появление одиночных точечных ядер окостенения; II стадия - множественные островко­вые ядра окостенения; III стадия - ядра окостенения сливаются в виде «полос»; IV стадия - началь­ные признаки срастания апофиозов (обычно - в центральных отделах); V стадия - полное срастание, однако просматриваются участки просветления; VI стадия - полное срастание (завершение созре­вания позвонка).

**Рис. 2. Стадии оссификации апофизов тел позвонков по В.И. Садофьевой**

Биомеханические характеристики незрелого позвоночника приводят к преоб­ладанию повреждений краниальнее уровня С4 позвонка у детей младше 8 лет. Это также обусловливает более высокую частоту травмы спинного мозга без повреждения позвоночника в детском возрасте. У взрослых тип повреждения «SCIWORA» (Spinal cord injury without radiological abnormality - повреждение спинного мозга без рентгенологических проявлений) часто сочетается с име­ющимся стенозом позвоночного канала. Спинномозговой канал у детей отно­сительно широкий. Увеличение синхондрозов позволяет каналу расширяться до возраста примерно 8 лет, после чего дальнейшее увеличение происходит очень медленно. Однако преждевременное закрытие синхондрозов или их за­медленное увеличение (например, при дисплазиях), может привести к стенозу у детей и увеличить у них риск повреждения спинного мозга.

Рентгенологические исследования незрелого позвоночника необходимо интерпретировать с точки зрения анатомии и биомеханики детского организ­ма. Необходима тщательная укладка травмированного ребенка для выполне­ния рентгенологического обследования. Относительно большой размер голо­вы ребенка может привести к смещению шейных позвонков кпереди, если его укладывают стандартно на горизонтальной поверхности (рис. 3).



**Рис. 3. Соотношение головы у детей разного возраста и взрослых**

Рентгенологическая картина у детей с травмой шеи вариабельна. Часто у детей младше восьми лет наблюдается псевдоподвывих. Величина смеще­ния позвонков в норме составляет до 4 мм и уменьшается в положении раз­гибания, также сохраняется равномерность задней спиноламинарной линии. Расстояние между атлантом и зубовидным отростком С2 позвонка (сустав Крювилье) у детей может быть больше, в ряде случаев достигая величины 4-5 мм без анатомической патологии. Также для маленьких детей характерен относительный кифоз в среднешейном отделе позвоночника, что у взрослого часто свидетельствует о патологии. Анатомические особенности также могут затруднить интерпретацию: сохранение синхондрозов, а также врожденных сращений или деформаций в шейном отделе может симулировать травмати­ческое повреждение. Вариации развития зубовидного отростка или закрытия синхондрозов часто неверно интерпретируются на рентгенограммах шеи. Распознавание анатомии мягких тканей у детей также более затруднительно. Мягкие ткани задней области шеи могут казаться увеличенными у плачуще­го ребенка. Разница в размерах у детей также требует, чтобы о мягких тканях судили по соотношению к размеру тела позвонка. Так, превертебральные мягкие ткани должны составлять две трети или менее сагиттального размера прилежащего тела позвонка.

Основным методом диагностики травм позвоночника у детей до настояще­го времени остается рентгенография в двух стандартных проекциях. Несмотря на возрастающую роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике повреждений позвоночника, функциональные рентгенограммы в положении сгибания-разгибания остаются важным методом оценки травм шеи у детей. Они находятся в группе повышенного риска травматической нестабильности шеи без костных повреждений. Дети могут быть малоконтактны при первоначаль­ном осмотре в приемном отделении, при этом объем движений в шее может

быть ограничен спазмом околопозвоночных мышц или защитной реакцией. Если в результате клинического осмотра и рентгенологического обследова­ния патологии не выявляется, но остаются подозрения, необходимо проводить рентгенографию в динамике в отсроченном периоде. Это помогает в ряде слу­чаев выявить травмы, не диагностированные при первичном осмотре.

Результаты рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) обеспечи­вают максимально детализированное изображение костных повреждений. Стандартные 3D-исследования, сагиттальные и коронарные реконструкции позволяют детально разобраться в костных повреждениях. Эти исследования обеспечивают понимание механизма травмы, позволяют судить о потенци­альной нестабильности, производить оценку деформации и планирование хирургического вмешательства (рис. 4).

МРТ также играет большую роль в оценке травм позвоночника у детей, конкурируя в этом отношении с РКТ. МРТ-исследование позволяет качествен­но визуализировать мягкотканные и невральные структуры, что дает преиму­щества при обследовании детей (рис. 5). Свойственная большая мобильность детского позвоночника, преобладание SCIWORA (до 40%) и относительное преобладание поздней нестабильности создает трудности диагностики по­вреждений позвоночника у детей неконтактных, с сочетанной травмой или черепно-мозговой травмой.



**АБ**

**Рис. 4. Пример использования КТ в диагностике переломовывиха Th12-L1 у пациента детского возраста: А - стандартное изображение, Б - 3D-реконструкция**



**АБ**

**Рис. 5. Тяжелая травма шейного отдела спинного мозга: А - данные РКТ - минимальные костные повреждения (компрессионные переломы С6 и С7 позвонков без стеноза позвоночного канала); Б - данные МРТ - тяжелый ушиб спинного мозга на протяжении C4-Th1 позвонков**

В этих случаях возможность быстро выявить повреждения позвоночника значительно облегчает лечение пациентов. МРТ-исследование имеет преиму­щество в выявлении повреждений, невидимых на обычных рентгенограммах, подтверждении повреждений, которые были заподозрены по данным рент­генографии, «прогнозе» стабильности травмы и сроках иммобилизации. МРТ также играет роль в оценке потенциала восстановления травмированного спинного мозга у детей.

Тяжелые травмы грудного и поясничного отделов позвоночника у детей встречаются достаточно редко. По данным литературы, спинальные повреж­дения у детей распределяются относительно равномерно между шейным отделом позвоночника и грудопоясничным переходом [3]. Маленькие дети получают грудопоясничные повреждения в результате внешнего воздействия или в ДТП, а более старшие (с 7-8 лет) - при занятиях спортом. Большинство подобных травм концентрируется в зоне грудопоясничного перехода и явля­ется повреждением типа «ремня безопасности», также известного в литерату­ре как перелом типа Шанца.

Объем обследования при переломах у детей аналогичен таковому у взрос­лых. Тяжелые спинальные травмы следует оценивать с помощью РКТ, при невро­логических расстройствах следует использовать МРТ. Также МРТ играет важную роль в оценке пациентов с SCIWORA. Принципы лечения также похожи. Травмы позвоночника у детей имеют больший потенциал к анатомическому восстанов­лению, особенно если деформация устранена и сохранен рост замыкательных пластинок. Специальные детские системы для фиксации позвоночника ста­ли менее громоздкими, позволяя установить стабилизирующие конструкции вдоль небольшого числа сегментов, минимизируя долгосрочные негативные эффекты на позвоночник. Преимущественно используется транспедикулярная фиксация (в РНПЦ травматологии и ортопедии применяется с 1995 года).

Механизм повреждения в грудном и поясничном отделах определяет тип перелома, что отражается в классификации переломов и стабильности позвоночника. Сгибание может привести к компрессионным переломам. В большей степени аксиальная нагрузка может привести к взрывному пере­лому с нарушением целостности заднего опорного комплекса. Перелом Шан­ца, описанный в 1948 году, возникает при приложении задней дистракции с элементом сгибания и часто определяется как флексионно-дистракционное повреждение по Denis, 1983 г. [4]. Передняя опорная колонна может постра­дать в результате компрессии при этих травмах или остаться интактной. Пере­ломовывихи относятся к редким травмам у детей и характеризуются тяжелой многоплоскостной нестабильностью, поступательным смещением и высокой частотой неврологических расстройств.

Компрессионные переломы чаще всего встречаются в области грудного отдела и грудопоясничного перехода. Они характеризуются повреждением передней опорной колонны по типу компрессии при отсутствии клинических или рентгенологических проявлений повреждения задних элементов. Верх­няя замыкательная пластинка повреждается гораздо чаще, чем нижняя. Эти повреждения могут произойти на нескольких уровнях, даже при достаточно низкоэнергетической травме у растущего пациента. Для детей характерно по­вреждение нескольких позвонков одновременно (рис. 6).

Большинство компрессионных переломов можно лечить консервативно, или путем ограничения нагрузок, или с помощью ортопедических приспосо­блений. При этих повреждениях посттравматические кифотические деформа­ции в отдаленных периодах встречаются редко. Сохраняется рост передних отделов, что часто приводит к коррекции первоначального кифоза. Дети с повреждениями с компрессией свыше 50% передних отделов тела позвонка должны быть тщательно обследованы на предмет повреждения задних эле­ментов, за ними необходимо вести наблюдение для раннего выявления и кор­рекции кифоза, если таковой возникнет.

*Оскольчатые переломы* у детей встречаются редко. Принципы лечения при них подобны таковым у взрослых пациентов. РКТ-обследование используется



**Рис. 6. Компрессионные переломы Th8-Th11 позвонков у ребенка (в телах Th12 и L1 позвонков имеется внутрикостный отек без признаков компрессии)**

для детализации перелома и таких особенностей, как повреждение замыка­тельной пластинки. Если повреждение нестабильно, у пациентов с незрелым позвоночником предпочтительнее использовать с целью хирургической ста­билизации позвоночника задний доступ для сохранения любой возможности оставшегося роста передних отделов. Коррекцию в сагиттальной плоскости можно наблюдать в течение продолжающегося роста. Использование транспе­дикулярных винтов малого диаметра также позволяет хирургу сохранить боль­ше уровней, чем было бы возможно при использовании крючковых конструк­ций (рис. 7).



**АБВ**

**Рис. 7. Двухэтапное хирургическое лечение оскольчатого перелома L2 позвонка:**

**А - РКТ-скан до операции; Б - спондилография в прямой проекции;**

**В - спондилография в боковой проекции**

*Флексионно-дистракционные повреждения (повреждения ремнем безопас­ности)* хорошо изучены в одном из исследований [7]. У 27 пациентов эти трав­мы возникли в результате ДТП. Трехточечные ремни безопасности порвались в 9 случаях, что показывает ограниченную возможность этой охранительной си­стемы в предотвращении такого типа травм позвоночника у детей. Самому ма­ленькому пациенту было 32 месяца. У старших детей повреждения концентриру­ются в области грудопоясничного перехода. У детей младшего возраста уровень травмы чаще расположен более каудально, в области L3 позвонка. У 3 пациентов в авторских наблюдениях имелись серьезные повреждения сосудов, включая одного пациента с травматическим разрывом аорты. Тяжелые травмы живота встречались почти у половины пациентов. Часто встречается у таких пациен­тов разрыв кишечника (в наблюдениях авторов - у 4 из 27 пациентов). Перфо­рация тонкой кишки наблюдалась еще у 5. Промедление с диагностикой таких повреждений смертельно опасно для пациентов. Флексионно-дистракционные повреждения с наличием большого фиксированного костного фрагмента хоро­шо срастаются при применении только корсетной иммобилизации без потери стабильности с течением времени. Показаниями к оперативному лечению яв­ляются политравма, прогрессирующий или значительный изначальный кифоз, сдавление спинного мозга. Если изначальный сегментарный кифоз составляет более 15 градусов - рекомендуется стабилизация позвоночника. У проопериро­ванных пациентов наблюдается постепенное восстановление передней части тела позвонка и уменьшение кифоза, хотя эти травмы характеризуются длитель­ным сохранением болевого синдрома и плохими клиническими результатами.

Посттравматическая нестабильность позвоночника. Повреждение расту­щего позвоночного столба у пациентов детского возраста имеет высокий риск деформации позвоночника в будущем. Как и при большинстве деформаций позвоночника, подростковый «скачок роста» имеет самый большой эффект на судьбу деформации. Распространенность деформаций позвоночника дости­гает 100% у детей, которые перенесли травму позвоночного столба в возрасте до 10 лет [6]. Самым распространенным среди деформаций является сколиоз, за ним по частоте идут кифоз и лордоз (рис. 8).

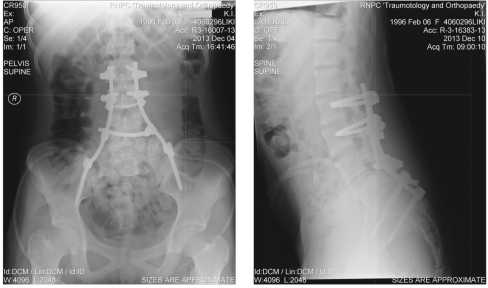
Корсет играет важную роль в лечении и профилактике деформаций, осо­бенно в сидячем положении. Раннее назначение корсета может уменьшить необходимость стабилизации позвоночника у этой группы пациентов. К сожа­лению, у части этих детей, даже при строгом соблюдении рекомендаций, име­ется вероятность постепенного прогрессирования, невозможности длитель­но сидеть и в конечном итоге - необходимость стабилизирующей операции. Для минимизации шансов возникновения будущей деформации в ряде случа­ев возникает необходимость выполнения позвоночно-тазовой стабилизации длинной конструкцией (рис. 9).



**А**

**Б**

**Рис. 8. Пример формирования кифосколиотической деформации у ребенка 13 лет после удаления металлоконструкции: А - спондилография в прямой проекции; Б - спондилография в боковой проекции**



**АБ**

**Рис. 9. Пояснично-тазовая стабилизация у ребенка: А - спондилография в прямой проекции; Б - спондилография в боковой проекции**

У детей с осложненной травмой позвоночника в отдаленном периоде прогрессирование деформации, усиливающаяся боль и ухудшение невро­логического статуса могут быть связаны с развитием посттравматической сирингомиелии. Выполнение МРТ-обследования для выявления сирингомие­лии показано пациентам с посттравматической параплегией и тетраплегией.

Также необходимо выполнять МРТ пациентам с ухудшением неврологическо­го статуса или усилением болевого синдрома.

**Заключение**

Несмотря на отдельную схожесть с травмами у взрослых, пациенты детско­го возраста имеют ряд отличий, требующих знаний анатомо-физиологических особенностей пациентов до 18 лет, а также специального подхода к техноло­гиям лечения повреждений позвоночника у детей. Эти знания позволят вы­брать оптимальный метод лечения, повысить его качество, сократить сроки госпитализации и уменьшить процент неудовлетворительных исходов.

**Литература**

1. Современный подход к лечению тяжелой травмы позвоночника у детей / Э.В. Ульрих [и др.] // Новые технологии. - 2002. - № 1. - С. 16-18.
2. Anderson, J.M. Spinal injury in children: a review of 156 cases seen from 1950 through 1978 / J.M. Anderson, A.H. Shutt // Mayo Clin Proc. 1980. - Vol. 55 - P. 499-504.
3. Chance, G.Q. Note on a type of flexion fracture of the spine / G.Q. Chance // Br J Radiol. - 1948. - Vol. 21 - P. 452-453.
4. Crawford, A.H. Operative treatment of spine fractures in children / A.H. Crawford / Orthop. Clin. North Am. - 1990. - Vol. 21 - P. 325-339.
5. Denis, F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries / F. Denis // Spine. - 1983. - Vol. 8 - P. 817.
6. Kewalramani, L.S. Spinal cord trauma in children. Neurologic patterns, radiologic features, and pathomechanics of injury / L.S. Kewalramani, J.A. Tori // Spine. - 1980. - Vol. 5 - P. 11-18.
7. Lancourt, JE Paralityc spinal deformity following traumatic spinal cord injury in children and adolescents / J.E. Lancourt, J.H. Dickson, R.E. Carter // J. Bone Joint Surg. Am. - 1981. - Vol. 63 - P. 47-53.
8. Outcome analysis of paediatric Chance fractures. / K. Mulpury [et al.]. // Annual Meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America. 2006. May 4, San Diego, CA.
9. Pang, D. Spinal cord injury without radiographic abnormalities in children/ D. Pang, J.E. Wilberger. // J. Neurosurg. - 1982. - Vol. 57 - P. 114-129.

Боярчик В.П., Сидорович Р.Р., Сельский М.С.

Интервенционные методы лечения невромы Мортона

Неврома Мортона является одной из причин развития метатарзалгии (боль в дистальном отделе стопы). В структуре заболеваемости неврома Мор­тона составляет 1,9% от всех заболеваний стоп и 7,3% среди метатарзалгий. Однако количество обращений пациентов с данной патологией в последнее время выросло, что может быть обусловлено улучшением диагностики забо­левания. Количество публикаций, посвященных лечению невромы Мортона, как в русскоязычной, так и в зарубежной литературе в последние годы увели­чилось, что говорит об актуальности данной проблемы [1, 4].

Ведущей теорией патогенеза развития невромы Мортона является хрони­ческая травматизация подошвенного общепальцевого нерва в 3-м, реже 2-м межплюсневом промежутке в условиях ограниченного пространства в обла­сти плюснефаланговых суставов и дистальной части головок плюсневых ко­стей. В формировании невромы играют важную роль как генетическая пред­расположенность, так и воздействие экзогенных и эндогенных факторов. Так, причиной развития заболевания могут являться поперечное плоскостопие, ношение тесной обуви (в том числе обувь на высоком каблуке, с узким носом), перегрузка переднего отдела стопы у спортсменов или танцоров, острые трав­матические повреждения и гематомы в месте локализации нервных волокон, фиброзные изменения межплюсневого промежутка на фоне воспалительно­го процесса плюснефаланговых суставов, компрессия нерва глубокой попе­речной связкой, контуром головок плюсневых костей. Увеличение невромы в среднем более 5 мм ведет к появлению клинической симптоматики [1, 2, 3].

Чаще всего неврома Мортона диагностируется у женщин (70-90% случа­ев), возраст пациентов от 30 до 60 лет. Симптомами являются ноющие или стреляющие боли в дистальном отделе стопы в 3-м или 2-м межпальцевом промежутке. Редко невромы могут быть диагностированы в 1-м или 4-м меж­плюсневом промежутке. У 10-30% пациентов имеются несколько невром на одной или обеих стопах. Боль появляется и усиливается при ходьбе, беге, ношении тесной обуви, длительном стоянии на дистальном отделе стопы, постепенно проходит в покое, после устранения провоцирующего фактора и полностью исчезает ночью. С прогрессированием заболевания отмечается постепенное нарастание симптоматики: безболевые промежутки укорачива­ются, интенсивность боли усиливается [1, 3].

Основным способом диагностики невромы Мортона является ультразву­ковое исследование переднего отдела стопы совместно с клиническим обсле­дованием - характерна болезненность при пальпации третьего или четверто­го межплюсневого промежутка, усиление боли при поперечном сдавливании дистального отдела стопы, появление парестезий в пальцах. Одновременная пальпация и поперечное сдавливание стопы может сопровождаться ощуще­нием щелчка между плюсневыми костями. При ультразвуковом сканировании неврома выглядит как гипоэхогенное очерченное образование овальной формы, располагающееся на уровне головок плюсневых костей. При надавли­вании датчиком в проекции образования могут появляться болевые ощуще­ния и парестезии. Эффективность этого метода диагностики достигает 95%. Результат ультразвукового исследования во многом зависит от опыта врача и качества оборудования [3, 4, 5, 20].

Для уточнения диагноза выполняется магнитно-резонансная томография (МРТ) стоп. МРТ позволяет также провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями (синовиит или артрит плюснефалангового сустава, стресс-переломы плюсневых костей, остеонекроз головок плюсневых костей, опухолевые поражения кости, заболевания поясничного отдела позвоночни­ка с иррадиацией боли в область межплюсневых промежутков). При сравне­нии эффективности ультразвуковой и магнитно-резонансной диагностики не­вромы Мортона существенной разницы не выявлено. В связи с доступностью и более низкой стоимостью предпочтение в диагностике отдается УЗИ [2, 3, 19]. Другие инструментальные методы (компьютерная томография, рентгено­графия, электронейромиография) носят вспомогательный характер и приме­няются для дифференциальной диагностики [3, 4, 5].

Лечение невромы Мортона начинается с консервативных методов, кото­рые показывают эффективность на ранних стадиях заболевания, при длитель­ности болевого синдрома менее года. Комплекс консервативных мероприятий включает в себя уменьшение нагрузки на передний отдел стопы при ходьбе (ношение свободной обуви, с открытым носом, подбор ортопедической обу­ви, стелек), физиотерапию, назначение противовоспалительных препаратов. Консервативное лечение направлено на обезболивание, уменьшение трав- матизации нерва костями и связками, снижение воспаления в области нерва. Однако все консервативные мероприятия имеют временный положительный эффект и, по разным данным, в 60-100% случаев прибегают к интервенцион­ным методам лечения [2, 3, 5].

Наиболее распространенным интервенционным малоинвазивным ме­тодом лечения невромы Мортона является инъекция кортикостероидов с местным анестетиком в межплюсневый промежуток периневрально. Анализ литературы показал, что значительное улучшение отмечается от 30 до 50% слу­чаев с сохранением эффект от 3 до 9 месяцев. Эффективность инъекций кор­тикостероидов увеличивается при интраневральном введении препарата под ультразвуковым контролем. При длительном наблюдении, от года до трех лет, положительный эффект сохранялся лишь в 10% случаев. У 30% пациентов про­водились повторные инъекции с уменьшением продолжительности положи­тельного результата, от 30 до 50% проводилось хирургическое лечение [6, 7]. Повторные инъекции кортикостероидов могут привести к повреждению свя­зочного аппарата прилежащих плюснефаланговых суставов, локальной атро­фии, что приводит не только к рецидиву симптомов, но и усилению боли [3].

Другим малоинвазивным способом лечения невромы Мортона является склеротерапия, или химическая нейроабляция. В качестве склеротерапии наиболее часто в литературе встречается инъекция в неврому 4-30%-го рас­твора этилового спирта. Проводимые исследования показывают разрознен­ные результаты процедуры. Так, значительное снижение болевого синдрома наблюдалось от 30 до 60% пациентов в первый месяц. Удовлетворительный результат, снижение болевого синдрома менее чем на половину, был у 20-40% пациентов. Неудовлетворительные результаты, а также усиление боли наблю­дались в 10-20% случаев. Долгосрочный анализ, наблюдение от года до пяти лет, показывает значительное снижение обезболивающего эффекта алкоголи­зации: лишь 29% пациентов остались удовлетворены лечением, из них менее половины отметили полное отсутствие боли, у оставшихся симптомы заболе­вания вернулись, а до 50% пациентов прошли хирургическое лечение - удале­ние невромы. Из осложнений алкоголизации невромы наиболее часто отме­чают выраженную боль в момент инъекции, несмотря на введение местного анестетика. Боль после процедуры может сохраняться до нескольких недель с вероятностью развития нейропатического болевого синдрома, что можно отнести к тяжелым осложнениям. Часто пациенты отмечают парестезии и дру­гие нарушения чувствительности в смежных пальцах. Также после введения этилового спирта в неврому отмечены инфекционные осложнения, образова­ние грубых рубцов, локальные некрозы, аллергические реакции [8, 9].

Кроме этилового спирта в качестве склерозанта в исследованиях исполь­зовался ботулотоксин А, фенол (гидроксибензол). Инъекция интраневраль- но ботулотоксина А вызывала умеренное снижение болевого синдрома у 50% пациентов в первые три месяца наблюдения. Дальнейших углубленных исследований не проводилось. Использование фенола для склеротерапии сомнительно ввиду его высокой токсичности. Уровень доказательности боль­шинства публикаций по этим методикам - IV. Отсутствуют проспективные ис­следования [10, 11].

В качестве малоинвазивного хирургического лечения описана пункционная криоабляция невромы Мортона с помощью оксида азота под МРТ-контролем.

При краткосрочном наблюдении отмечалась положительная динамика у 70% пациентов, неудовлетворительный результат у оставшихся 30%. В качестве возможных осложнений описываются повреждение плюснефаланговых су­ставов, локальные некрозы, а также формирование ампутационной невромы подошвенного нерва. К недостаткам метода следует отнести дороговизну и сложность, вследствие необходимости использования МРТ для каждой про­цедуры. Долгосрочная оценка результатов криоабляции невромы Мортона отсутсвует [12].

Также имеются публикации по применению экстракорпоральной удар­но-волновой терапии и пункционной лазеротерапии. Небольшая группа обследованных пациентов, отсутствие длительного наблюдения, сравни­тельного анализа с другими методами, низкое количество положительных результатов (до 30%) ставит под сомнение возможность дальнейшего исполь­зования данных методик в лечении невромы Мортона [13, 14].

Наиболее распространенным методом хирургического лечения является открытое удаление невромы Мортона. Доступ может осуществляться как с тыльной, так и с подошвенной поверхности стопы. Существенной статистиче­ской разницы между тыльным и подошвенным доступом в результатах не отме­чалось. Недостатком подошвенного доступа является более длительные сроки наложения швов, а также более длительный период ограничения нагрузки на переднюю часть стопы в сравнении с тыльным доступом. Кроме иссечения не­вромы операция может сопровождаться рассечением межплюсневых связок и остеотомией боковой поверхности головки плюсневой кости для расшире­ния межплюсневого промежутка и снижения вероятности рецидива невромы ввиду травматизации оставшейся части нерва. Меньшая частота рецидивов невромы и болевого синдрома описывается при проведении неврэктомии с транспозицией нерва в жировую ткань подкожной клетчатки. Положительный результат открытого удаления невромы, снижение болевого синдрома более чем на 50% наблюдается по разным данным от 50 до 85% случаев. До трети пациентов, удовлетворенных результатами лечения, отмечают рецидив симп­томов заболевания при наблюдении от года до пяти лет [4, 5, 21, 22, 24, 25].

К недостаткам открытого хирургического лечения невромы Мортона сле­дует отнести необходимость продолжительного стационарного и последую­щего амбулаторного этапа лечения в сравнении с малоинвазивными метода­ми, длительность реабилитации (в послеоперационном периоде запрещено нагружать дистальный отдел стопы 2-3 недели), более высокие риски разви­тия осложнений, вероятность рецидива невромы (до 10%). Парестезии среди осложнений открытой неврэктомии наблюдались по разным исследованиям в 50-80% случаев, в 6-10% - гиперестезии, в 3% - нейропатический болевой синдром, инфекционные осложнения в 2-10% случаев [4, 21].

Кроме неврэктомии в качестве хирургического лечения применяют не­вролиз межплюсневого нерва. При этом выполняется лигаментотомия, ко­торая может дополняться остеотомией. Преимуществом данного метода является меньшая травматичность в сравнении с удалением невромы и отсут­ствие неврологического дефицита. Однако сохранение болевого синдрома описывается в 30-50% случаев, в связи с чем невролиз выполняется только при отсутствии макроскопических изменений нерва. Использование различ­ных имплантов и распорок для расширения межплюсневого промежутка не сказывается на результатах лечения, а лишь увеличивает риск осложнений. Менее травматичными являются эндоскопические хирургические операции: удаление невромы либо невролиз. Применение эндоскопа позволяет снизить частоту общехирургических осложнений, уменьшить сроки реабилитации, косметический дефект [4, 15, 23, 24, 26].

К новым, малоисследованным методам лечения невромы Мортона от­носится радиочастотная абляция (radio frequency ablation, высокочастотная нейротомия). Суть метода основывается на локальном разогревании нерв­ной ткани, непосредственно окружающей электрод, импульсами высокой частоты, при этом разрушаются как нервные окончания, так и миелиновые оболочки. В проводимых исследованиях процедура выполнялась под уль­тразвуковым и рентгеновским контролем. Во время операции положение электрода относительно невромы может корригироваться благодаря про­ведению нейрофизиологического тестирования, что повышает точность и результативность вмешательства. Возможность контролировать температу­ру и размер зоны деструкции позволяет снизить вероятность травмы окру­жающих тканей, суставов и дает значительное преимущество в сравнении с другими малоинвазивными методами лечения. После выполнения опера­ции усиления боли пациенты не отмечали. Осложнений во время выполне­ния вмешательства и после него не описано. Все исследования показывают хороший положительный результат - улучшение в послеоперационном периоде отмечают от 60 до 85% пациентов. Описаны случаи повторных, до трех раз, вмешательств. В сравнении с открытым удалением описаны сле­дующие преимущества данного метода: разрешенная ранняя нагрузка на стопу, более короткая реабилитация, отсутствие косметического дефекта [16, 17, 18].

Таким образом, проведя анализ литературы, посвященной проблеме лече­ния невромы Мортона, мы пришли к следующим выводам:

1. . Консервативное лечение в большинстве случаев имеет временный эф­фект, и применение инвазивных методик становится неизбежным.
2. . Инъекции кортикостероидов и склеротерапия невромы раствором этило­вого спирта при долгосрочном наблюдении оказываются неэффективны, имеется риск развития нейропатического болевого синдрома, локального некроза и рубцовых изменений
3. Классическое хирургическое лечение, удаление невромы и невролиз име­ют ряд недостатков в виде длительных послеоперационного и реабилита­ционного периодов, высокой частоты осложнений в сравнении с малоин­вазивными методиками, вероятности рецидива болевого синдрома
4. Проводимые исследования по изучению малоинвазивных методик ле­чения невромы Мортона разрознены, имеют малую выборку пациентов, краткосрочный период наблюдения, низкий уровень доказательной базы
5. На сегодняшний день отсутствует единая тактика лечения невромы Мор­тона Отсутствуют сравнительные исследования между различными хи­рургическими операциями Выбор тактики лечения во многом зависит от опыта и решения врача В связи с этим проблема лечения невромы Мор­тона является актуальной и требует дополнительных проспективных ис­следований
6. Перспективным методом лечения, требующим углубленного изучения, целесообразно считать высокочастотную нейротомию невромы Мортона **Литература**
7. Шайхутдинов, И.И . Неврома мортона как причина болей в стопе -диагно­стика и тактика лечения / И.И. Шайхутдинов[и др.] // Практическая медици­на. - 2016. - Т. 1, № 4(96). - С. 182-186.
8. Лебедев, И.А. Неврома Мортона / И.А. Лебедев[и др.] // русский медицин­ский журнал. Медицинское обозрение. - 2018. - Т. 2, № 5. - С. 32-34.
9. Гончарова, Ю.А.Неврома Мортона / Ю.А. Гончарова // Здравоохранение. - 2016. - № 10.- С. 44-53.
10. Jain, S.The diagnosis and management of Morton’s neuroma / S. Jain, K. Mannan // Foot Ankle Spec. - 2014. - № 6. - P. 307-317.
11. Adams, W.R. Morton’s neuroma / W.R. Adams // Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. - 2010. - № 27. - P. 535-545.
12. Markovic, M. Effectiveness of ultrasound-guided corticosteroid injection in the treatment of Morton’s neuroma / M. Markovic, K. Crichton, P. Lam // Foot Ankle Int. - 2008. - № 29. - P. 483-487.
13. Makki, D. Effi cacy of corticosteroid injection versus size of plantar interdigital neuroma / D. Makki, B.Z. Haddad, Z. Mahmood // Foot Ankle Int. - 2012. - № 33. - P. 722-726.
14. Gurdezi, S. Alcohol injection for Morton’s neuroma: a fi ve-year follow-up / S. Gurdezi, T. White, P. Ramesh // Foot Ankle Int. - 2013. - № 34. - P. 1064-1067.
15. Musson, R.E. Ultrasound guided alcohol ablation of Morton’s neuroma / R.E. Musson, J.S. Sawhney, L. Lamb, A. Wilkinson // Foot Ankle Int. - 2014. - № 36. - P. 55-59.
16. Climent, J.M. Treatment of Morton neuroma with botulinum toxin A: a pilot study / J.M. Climent, F. Mondejar-Gomez, C. Rodnguez-Ruiz, I. D^az-Llopis // Clinical drug investigation. - 2013. - № 33. - P. 497-503.
17. Magnan, B. Local phenol injection in the treatment of interdigital neuritis of the foot (Morton’sneuroma) / B. Magnan, A.Marangon, A.Frigo, P. Bartolozzi // ChirOrganiMov. - 2005. - № 90. - P. 371-377.
18. Cazzato, R.L. Percutaneous MR-guided cryoablation of Morton’s neuroma: rationale and technical details after the first 20 patients / R.L. Cazzato, J.Garnon, N. Ramamurthy // CardiovascInterventRadiol. - 2016. - № 39. - P. 1491-1498.
19. Wasserman, G. Treatment of Morton’s neuroma with the carbon dioxide laser / G. Wasserman // Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. - 1992. - № 9. - P. 671-686.
20. Seok, H. Extracorporeal Shockwave Therapy in Patients with Morton’s neuroma a randomized, placebo-controlled trial / H. Seok, S.H. Kim, S.Y. Lee, S.W. Park // Journal of the American Podiatric Medical Association. - 2016. - Vol. 106, № 2. - P. 93-99.
21. Steven, L. Endoscopic decompression of the intermetatarsal nerve forMorton’s neuroma / L. Steven,M.D. Shapiro //Foot Ankle Clin. - 2004. - № 9. - P. 297-304.
22. Joshua, L.Radiofrequency thermoneurolysis for the treatment of Morton’s neuroma / L. Joshua, R. Rosen //Foot Ankle Surgeons. - 2012. - № 51. - P. 20-22.
23. Brooks, D. Three cycles of radiofrequency ablation aremore efficacious than two inthe management of Morton’sneuroma / D.Brooks, A. Parr, W. Bryceson // Foot Ankle Spec. - 2017. - № 11. - P. 107-111.
24. Chuter S.J.G Ultrasound-guided radiofrequency ablationin the management of interdigital (Morton’s) neuroma / G.S.J. Chuter, Y.P. Chua, D.A. Connell, M.C. Blackney // Skeletal Radiology. - 2012. - № 42. - P. 107-111.
25. Torres-Claramunt, R. MRI and ultrasonography in Morton’s neuroma: Diagnostic accuracy and correlation / R. Torres-Claramunt, G.Pidemunt, S.Zabala, A.Gines // Indian Journal of Orthopaedics. - 2012. - № 46. - P. 321-325.
26. Салтыкова, В.Г. Возможности ультразвуковой диагностики невромыМорто- на/ В.Г. Салтыкова, А.Н. Левин // Ультразвуковая и функциональная диагно­стика. - 2007. - № 5. - С. 91-99.
27. Lee, K.T. Long-term results of neurectomy in the treatment of Morton’s neuroma / K.T. Lee, J. Kim, K.W. Young // Foot Ankle Spec. - 2011. - № 4. - P. 349-353.
28. Reichert, P. Long-term results of neurectomythrough a dorsal approachin the treatment of Morton’s neuroma / P.Reichert, K. Zimmer, J. Witkowski // Advances in Clinical and Experimental Medicine. - 2016. - № 25. - P. 295-302.
29. Villas, C.Neurectomy versus neurolysis for Morton’s neuroma / C. Villas, B. Florez, M. Alfonso // Foot Ankle Int. - 2008. - № 29. - P. 578-580.
30. Park, E.H.Metatarsal shortening osteotomy for decompression of Morton’s neuroma / E.H.Park, Y.S. Kim, H.J. Lee // Foot Ankle Int. - 2013. - № 34. - P. 1654-1660.
31. Akermark, C. A prospective 2-year follow-up study of plantar incisions in the treatment of primary intermetatarsal neuromas (Morton’s neuroma) / C. Akermark, T. Saartok, Z. Zuber // Foot and Ankle Surgery. - 2008. - № 14. - P. 67-73.
32. Kasparek, M. Transection of the deep metatarsal transverse ligament in Morton’s neuroma surgerydoes not increase risk of splayfoot development / M. Kasparek, W. Schneider // International Orthopaedics. - 2016. - Vol. 40, № 5. - P. 953-957.

УДК 616.831-005.1:616.13-007.64]-039.31

Змачинская О.Л.

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

Острые симптоматические

приступы при аневризматических субарахноидальных кровоизлияниях

Резюме

В статье представлены частота, факторы риска развития, клиническая картина аневризматических субарахноидальных кровоизлияний и острых симптоматических приступов при субарахноидальных кровоизлияниях. Рас­смотрены подходы к назначению противоэпилептических препаратов этим пациентам. Проанализирована собственная группа пациентов с острыми сим­птоматическими приступами при субарахноидальных кровоизлияниях.

**Введение**

Согласно статистическим данным, частота разрывов артериальных анев­ризм (АА) сосудов головного мозга составляет ежегодно 5-8 случаев на 100000 населения [1]. По данным A.V. Ciurea et al., 2013, около 11% пациентов умирают до оказания медицинской помощи, 40% - в течение 4 недель после попадания в стационар [2]. Таким образом, смертность по причине аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК) составляет 51%, при этом около трети выживших нуждаются в пожизненном медицинском уходе [3]. Чаще все­го внутричерепные кровоизлияния происходят у лиц в возрасте от 40 до 60 лет.

Согласно исследованиям, факторами, провоцирующими разрыв АА, явля­ются женский пол [4], размер и локализация аневризмы [5, 6], гипертензия [7], курение [3], пожилой возраст [7], употребление кокаина [3], принадлежность к негроидной расе [3].

Отмечается, что риск разрыва гигантских аневризм, расположенных в пе­реднем отделе виллизиева круга, достигает 40%, а расположенных в заднем отделе - 50% [5]. Наиболее склонны к разрыву аневризмы заднего отдела вил- лизиева круга, к которым относятся аневризмы задней мозговой артерии и задней соединительной артерии [8].

По данным международных исследований неразорвавшихся интракрани­альных аневризм, у пациентов без субарахноидального кровоизлияния (САК) в анамнезе коэффициент разрыва аневризм, расположенных на внутренней сонной артерии (ВСА), передней соединительной артерии (ПСА), передней мозговой артерии (ПМА), средней мозговой артерии (СМА) - минимален при диаметре аневризмы <7 мм; составляет 2,6% при диаметре АА от 7 до 12 мм; 14,5% при диаметре АА от 13 до 24 мм и 40% при диаметре АА 25 мм и бо­лее. Коэффициент разрыва таких же размеров аневризм, расположенных в заднем отделе виллизиева круга, составляет 2,5%, 14,5%, 18,4% и 50% соот­ветственно [5].

Субарахноидальное кровоизлияние чаще всего проявляется сильнейшей головной болью [9]. Иногда она может предшествовать разрыву аневризмы за несколько дней либо даже недель. Головная боль, вызванная САК, наиболее часто сопровождается тошнотой, рвотой, ригидностью мышц шеи и светобо­язнью [3]. Кроме этого, могут иметь место боль в спине, очаговый невроло­гический дефицит (например, парез 3-го черепного нерва), головокружение, боль в шее, глазу, острый симптоматический судорожный приступ (ОССП), на­рушение сознания, неустойчивая походка, нарушение зрения, слабость [10].

**Цель исследования**

Изучить характер ОССП у пациентов с САК, необходимость назначения им противоэпилептических препаратов (ПЭП), а также частоту развития эпи­лептических приступов у данной группы пациентов в течение года.

**Материалы и методы**

За период 2014-2018 гг. включительно в нейрохирургические отделения Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирур­гии были госпитализированы 13 пациентов с ОССП при аневризматических САК. Средний возраст данных пациентов составил 48,9±14,2. У 11 человек (84,6%) разрыв мешотчатой аневризмы привел к субарахноидальному кро­воизлиянию, у 2 человек (15,4%) - к САК и внутримозговому кровоизлиянию. У 1 пациента (7,7%) на фоне вторичного ангиоспазма вследствие разрыва аневризмы развился инфаркт мозга.

Распределение аневризм по локализации было следующим: у 10 человек (76,9%) выявлена аневризма ПМА-ПСА, у 2 (15,4 %) - ВСА, у 1 (7,7%) - СМА. Ме­диана размера аневризмы в данной группе была 8,0 (4-10) мм. По шкале Все­мирной федерации нейрохирургов (WFNS) выявлена тяжесть состояния паци­ентов у 6 человек (46,15%) 1-й степени, у 6 (46,15%) - 2-й степени, у 1 человека (7,7%) - 3-й степени. Тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess была следующей: у 5 человек (38,5%) - 1-й степени, у 7 (53,8%) - 2-й степени, у 1 человека (7,7%) - 3-й степени. Острые симптоматические приступы у этих пациентов появились в сроки от 0 до 4 дней после разрыва АА. У 2 пациентов приступы сопутство­вали повторному разрыву АА. У всех пациентов они носили фокальный харак­тер с переходом в билатеральные тонико-клонические, у 2 приступы были повторными. Неврологический статус до оперативного лечения у 12 паци­ентов (92,3%) был без очаговой симптоматики, у 1 (7,7%) выявлен гемипарез (выраженный в руке, умеренный в ноге). 8 пациентам (61,5%) выполнено кли­пирование аневризмы, 4 (30,8%) - эндоваскулярное выключение аневризмы, 1 человек (7,7%) не оперирован.

После оперативного лечения у 10 человек (84%) неврологический статус оставался в норме, у 1 человека (8%) развились легкая моторная афазия и пирамидная недостаточность, у 1 (8%) сохранялся гемипарез, который имел место на дооперационном этапе. Электроэнцефалография (ЭЭГ) выполнена на 2-7-е сутки после оперативного лечения 10 пациентам (84%). У 7 человек (70%) очаговых изменений и эпилептиформной активности на ЭЭГ не зареги­стрировано, у 2 человек (20%) выявлена очаговая медленноволновая актив­ность, у 1 (10%) зарегистрированы единичные эпилептиформные элементы в лобно-височных отведениях.

**Результаты и обсуждение**

Противоэпилептические препараты получали 3 пациента (23%). Они были назначены пациентам с повторными ОССП, а также пациенту с выявленной эпилептиформной активностью на ЭЭГ. В течение года повторение эпилепти­ческих приступов наблюдалось у 1 человека (7,7%). Приступы носили фокаль­ный характер с переходом в билатеральные тонико-клонические.

По данным литературы, процент возникновения ОССП в момент САК, коле­блется от 4 до 26 [11,12,13,14]. Такое расхождение частично объясняется опи­санием этих событий свидетелями без медицинского образования, которые затрудняются отличить приступы от других симптомов.

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 [15]. Эти же факторы риска ассоциируются с возникновением поздних приступов [15, 16].

По данным ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial), приступы, воз­никающие после госпитализации пациента, но предшествующие лечению, часто являются симптомом повторного кровоизлияния [17]. В литературе встречаются противоречивые данные о взаимосвязи между приступами, воз­никшими во время пребывания в больнице, и неблагоприятным исходом [18]. Ретроспективный анализ данных 527 пациентов с САК показал, что приступы, возникшие во время нахождения в стационаре, не ассоциировались с худшим исходом [19]. Некоторые авторы предполагают, что приступы у пациентов с САК являются, скорее, признаком более тяжелого течения заболевания, чем сами по себе предвещают худший исход [20]. В то же время в других исследо­ваниях установлено, что развитие приступов после САК ассоциируется с не­благоприятным прогнозом [21].

При разрыве АА с САК высок риск развития ишемических осложнений, которые являются основной причиной инвалидизирующих и летальных ис­ходов. Показано, что симптоматический вазоспазм церебральных сосудов развивается в 20-40% случаев разорвавшихся АА [22]. Можно предположить, что вазоспазм сосудов головного мозга с формированием ишемических оча­гов может способствовать растормаживанию определенных структур анти- эпилептической 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 [23].

Окислительный стресс способствует прогрессированию заболеваний со­судов головного мозга и, кроме того, усиливает развитие нейрогенного вос­паления, связанного с активацией глиальных клеток, в частности астроцитов и микроглии в местах повреждения [24]. Было показано, что некоторые цито­кины в стенках церебральных аневризм, особенно фактор некроза опухоли (TNF-a), активируют продукцию О2 и H2O2 при нарушении регуляции активно­сти NADPH оксидазы [25].

Свободные радикалы могут вызывать эндотелиальную дисфункцию и способствовать накоплению макрофагов в стенках церебральных сосудов, тем самым усиливая воспалительную реакцию. Известно, что инфильтрация макрофагами является отличительным признаком аневризматического по­вреждения сосудов головного мозга. Было показано, что при уменьшении макрофагов происходит снижение распространенности аневризм сосудов головного мозга у мышей [26]. Макрофаги и другие клетки воспаления се­кретируют различные провоспалительные цитокины и матриксные метал­лопротеиназы, которые способствуют ремоделированию сосудистой стенки, ее ослаблению и растяжению. Кроме того, свободные радикалы могут вызы­вать апоптоз и снижают синтез коллагена с ослаблением стенок артерий [27].

Нейромедиаторные нарушения часто становятся первичным патофизио­логическим механизмом при эпилепсии. Это может проявляться нарушением синтеза отдельных нейромедиаторов, либо изменением рецепторной чув­ствительности, либо нарушениями нейронального захвата.

Основные постулаты формирования очагов эпилептической активности базируются на принципах развития спонтанной пароксизмальной деполяри­зации нейрональной мембраны. При этом запускается каскад патобиохимиче- ских реакций, установленный для ишемии головного мозга. Энергодефицит и возрастание продукции свободных радикалов приводят к развитию глута­мат-кальциевого каскада и последовательно к нарушению работы ионного транспорта, деполяризации мембраны, возбуждению NMDA-рецепторов, оте­ку и гибели нейронов [28].

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 [29].

Известно, что постсинаптическое торможение обусловлено действием тормозных медиаторов (ГАМК, глицин) на постсинаптический нейрон, реа­лизуемое при связывании ГАМК с рецепторной субъединицей ГАМКА-бен- зодиазепин-хлориноформного комплекса (ГАМКА-рецепторный комплекс). При повышенном образовании в головном мозге эпилептогенов происходит блокирование связывания бензодиазепинов в ГАМКА-рецепторном комплек­се с нарушением тормозных процессов [23]. Не исключено, что дисбаланс возбудительных и тормозных процессов в головном мозге может быть обу­словлен развитием больших и гигантских аневризм артерий, способствующих перераспределению кровотока с ишемизацией определенных церебральных структур.

В большинстве случаев ОССП у пациентов с аневризматическим САК пред­ставлены либо фокальными, либо генерализованными тонико-клоническими приступами. Также после САК может возникать бессудорожная электрическая эпилептиформная активность, которая чаще имеет место у пациентов с тяже­лым неврологическим состоянием [30].

Острые симптоматические судорожные приступы являются эпизодами, возникающими в тесной временной взаимосвязи с острыми повреждениями центральной нервной системы, которые могут иметь метаболический, ток­сический, структурный, инфекционный или воспалительный характер. Такие судорожные приступы также называются реактивными, спровоцированными, индуцированными или ситуационно обусловленными. Временной период обычно определяется как первая неделя после острого патологического со­стояния [31], но некоторые авторы придерживаются временного периода длительностью 2 недели [32].

На данный момент не доказана безопасность и эффективность примене­ния противоэпилептических препаратов (ПЭП) у пациентов с ОССП после раз­рыва аневризмы. Большинство рекомендаций по профилактике приступов после САК взяты из данных анализа пациентов после черепно-мозговой трав­мы либо из данных пациентов с опухолями мозга [33, 34, 35]. По причине недо­статочных данных исследований пациентов с разорвавшейся АА нет единого мнения о необходимости профилактической терапии ПЭП, выборе препарата, дозировке и длительности лечения.

У пациентов с мозжечковыми или глубокими субкортикальными очагами кровоизлияний рецидив приступов менее вероятен, поэтому рутинная те­рапия ПЭП не рекомендуется. По данным Cervoni et al. [36], эпилепсия часто встречалась у пациентов с поздними приступами, то есть возникшими спустя одну неделю и более после разрыва АА. С другой стороны, в исследовании Buczacki S.J. et al. отмечается низкая заболеваемость эпилепсией после опе­рации открытым доступом по поводу САК, что говорит в пользу прекращения профилактической терапии ПЭП. Однако при этом авторы подчеркивают не­обходимость дальнейших исследований, посвященных роли ПЭП в лечении пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, так как у них риск развития приступов повышен [37]. Авторы отмечают, что при проведенном ими иссле­довании профилактическая терапия пациентов ПЭП не проводилась, если приступы отсутствовали в дооперационный период. В случае возникновения ОССП терапия продолжалась 3 месяца. При возникновении повторных при­ступов длительность лечения составляла 24 месяца. Другие авторы считают, что в случае ОССП ПЭП необходимо принимать один месяц, далее лечение можно прекратить, если в это время не возникнет повтора приступов [38].

**Заключение**

Наиболее часто используемые группы ПЭП для лечения эпилептических приступов имеют особенности взаимодействия с нимодипином - препаратом, применяемым для профилактики сосудистого спазма. Совместное примене­ние таких ПЭП, как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал с нимодипином, противопоказано из-за значительного снижения биодоступности нимоди- пина и, как следствие того, уменьшения его эффективности в профилактике сосудистого спазма. Совместное применение нимодипина и вальпроатов мо­жет привести к повышению концентрации нимодипина в плазме крови и, как следствие, к формированию побочных явлений [39]. Поэтому вопрос обосно­ванного применения ПЭП у пациентов с ОССП при аневризматическом САК является актуальным и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Хирургия аневризм головного мозга: в 3 т. / редкол.: В.В. Крылов (гл. ред.) [и др.]. - М.: ИП «Т.А. Алексеева», 2011.-Т.1.- 432 с.
2. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - Literature review / A.V. Ciurea [etal.] // J. Med. Life. -2013. - Vol. 6, № 2.-P. 120-125.
3. Suarez J.I. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J.I. Suarez, R.W. Tarr, W.R. Selman // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 387-396.
4. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study / A.S. Bor, G.J. Rinkel, J. Adami [et al.] // Brain. - 2008. - Vol. 131, pt. 10. - P. 2662-2665.
5. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment / D.O. Wiebers, J.P. Whisnant, J.III Huston [et al.] // Lancet. - 2003. - Vol. 362. - P. 103-110.
6. Трушель, Н. А. Морфологические маркеры возникновения аневризм со­судов виллизиева круга / Трушель Н.А., Нечипуренко Н.Н., Сидорович Р.Р., Гуленко О.В. // Журн. функцион. анатомии, спорт. морфологии, интегратив­ной антропологии и медико-социальной реабилитации им. Б.А. Никитюка. - 2017. - № 1. - С.51-57.
7. Hypertension, age and location predict rupture of small intracranial aneurysms / B.V. Nahed, M.L. DiLuna, T. Morgan [et al.] // Neurosurgery. - 2005. - Vol.57. - P. 676-683.
8. The natural history and treatment options for unruptured intracranial aneurysms / J. I. Loewenstein, S.C. Gayle, E.J. Duffis [et al.] // Int. J. Vasc. Med. - 2012. - P. 898052.
9. D’Souza, S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. D’Souza // J. Neurosurg. Anesthesiol. - 2015. - Vol. 27. - P. 222-225.
10. Cohen-Gadol, A. A. Recognition and evaluation of nontraumatic subarachnoid hemorrhage and ruptured cerebral aneurysm / A.A. Cohen-Gadol, B.N. Bohnstedt // American Family Physician. - 2013. - Vol. 88. - P. 451-456.
11. Generalized convulsive status epilepticus after nontraumatic subarachnoid hemorrhage: the nationwide inpatient sample / J. Claassen, B.T. Bateman, J.Z. Willey [et al.] // Neurosurgery. - 2007. - Vol. 61. - P. 60-64.
12. Rhoney, D. H. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / D.H. Rhoney, L.B. Tipps, K.R. Murry, M.C. Basham, D.B. Michael, W.M. Coplin // Neurology. - 2000. - Vol. 55. - P. 258-265.
13. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study / J.P. Szaflarski, A.Y. Rackley, D.O. Kleindorfer [et al.] // Epilepsia. - 2008. - Vol. 49. - P. 974-981.
14. Epilepsy in patients suffering from severe subarachnoid haemorrhage / J. Berre, P. Hans, L. Puybasse [et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. - 2005. - Vol. 24. - P. 739-741.
15. 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.
16. Liu K.C. Use of prophylactic anticonvulsants in neurologic critical care: a critical appraisal / K.C. Liu, A. Bhardwaj // Neurocrit. Care. - 2007. - Vol. 7. - P. 175-184.
17. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion / A.J. Molyneux, R.S. Kerr, L.M. Yu [et al.] // Lancet. - 2005. - Vol. 366. - P. 809-817.
18. Lanzino G. Seizures and anticonvulsants after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / G. Lanzino, P.I. d’Urso, J. Suarez // Neurocrit. Care. - 2011. - Vol. 15. - P. 247-256.
19. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage / A.M. Naidech, K.T. Kreiter, N. Janjua [et al.] // Stroke. - 2005. - Vol. 36. - P. 583-587.
20. Vermeulen M.J. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department / M.J. Vermeulen, M.J. Schull // Stroke. - 2007. - Vol. 38. - P. 1129 -1131.
21. Citerio G. Management of 350 aneurysmal subarachnoid hemorrhages in 22 Italian neurosurgical centers / G. Citerio, S.M. Gaini, G. Tomei, N. Stocchetti // Intensive Care Med. - 2007. - Vol. 33. - P. 1580-1586.
22. 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.
23. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей / В.И. Гузева. - М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2007. - 568 с.
24. The Role of Oxidative Stress in Cerebral Aneurysm Formation and Rupture / R.M. Starke [et al.] // Curr. Neurovasc. Res. - 2013. - Vol. 10 (3). - P. 247-255.
25. Juric, V. TNF alpha-induced apoptosis enabled by CCN1/CYR61: pathways of reactive oxygen species generation and cytochrome c release / V. Juric, C.C. Chen, L.F. Lau // PLoS One. - 2012. - Vol. 7(2). - P. e31303.
26. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm / Y. Kanematsu [et al.] // Stroke. - 2011. - Vol. 42(1). - P. 173-178.
27. Smooth muscle cells isolated from thoracic aortic aneurysms exhibit increased genomic damage, but similar tendency for apoptosis / C Acilan [et al ] // DNA Cell Biol .-2012 .-Vol .31(10) ,-P. 1523-1534.
28. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М.: Меди­цина, 2001. - 327 с.
29. Нечипуренко Н.И. Клинико-функциональные и биохимические нарушения у пациентов с симптоматической эпилепсией при артериальных аневриз­мах сосудов головного мозга / Н.И. Нечипуренко, Р.Р. Сидорович, И.Д. Паш­ковская, О.Л. Змачинская, Н.И. Черненко, Т.Ю. Бончковская // Известия На­циональной академии наук Беларуси. - 2017. - № 2. - С.7-15.
30. Dennis L.J. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage / L.J. Dennis, J. Claassen, L.J. Hirsch, R.G. Emerson, E.S. Connolly, S.A. Mayer // Neurosurgery. - 2002. - Vol. 51. - P. 1136-1143.
31. Recommenfation for a definition of acute symptomatic seizures / E. Beghi, A. Carpio, L. Forsgren, D.C. Hesdorffer, K. Malmgren // Epilepsia. - 2010. - Vol. 51(4). - P. 671-675.
32. Myint P.K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy / P.K. Myint, E.F.A. Staufenberg, K. Sabanathan // Postgraduate Medical Journal. - 2006. - Vol. 82. - P. 568-572.
33. Temkin N. R. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures / N.R. Temkin, S.S. Dikmen, A.J. Wilensky, J. Keihm, S. Chabal, H.R. Winn // N. Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 323. - P. 497-502.
34. North J. B. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study / J.B. North, R.K. Penhall, A. Hanieh, D.B. Frewin, W.B. Taylor // J. Neurosurg. - 1983. - Vol. 58. - P. 672-677.
35. North J. B. Postoperative epilepsy: a double-blind trial of phenytoin after craniotomy / J.B. North, R.K. Penhall, A. Hanieh, C.S. Hann, R.G. Challen, D.B. Frewin // Lancet. - 1980. - Vol. 1. - P. 384-386.
36. Epileptic seizures in intracerebral haemorrhage: a clinical and prognostic study of 55 cases / L. Cervoni, M. Artico, M. Salvati [et al.] // Neurosurg. Rev. - 1994. - Vol. 17. - P. 185-188.
37. Buczacki S.J. Late epilepsy following open surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage / S.J. Buczacki, P.J. Kirkpatrick, H.M. Seeley, P.J. Hutchinson // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2004. - Vol. 75. - P. 1620-1622.
38. Spontaneus intracerebral haemorrhage / A. Quershi, S. Tuhrim, J. Broderick [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 1450-1460.
39. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в Беларуси» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.vidal.by/>. - Дата доступа: 10.10.2018.

УДК 616.853-053.2-036.82

Шалькевич Л.В.1, Жевнеронок И.В.1, Богданович И.П.2

1. Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
2. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Эффективность ранней медицинской реабилитации детей с эпилепсией

Резюме

В статье рассматриваются вопросы медицинской реабилитации, выпол­ненной у детей с эпилепсией и сопутствующими психоневрологическими нарушениями, с оценкой ее эффективности. Обследовано две группы паци­ентов: 233 пациента, которым проводились медицинские реабилитационные мероприятия в соответствии с разработанными маршрутами; и 214 пациен­тов, которые составили группу контроля и которым эта медицинская реабили­тация не была выполнена. В ходе исследования установлено, что разработан­ные реабилитационные маршруты в зависимости от исходного потенциала функционирования способствует сохранению функционирования органов и систем, находящихся в зоне риска по нарушению вследствие эпилепсии. Ран­нее начало реабилитационных мероприятий в срок до 6 месяцев с момента дебюта заболевания обеспечивало значимо большую эффективность по срав­нению с отсроченным началом и по сравнению с группой контроля без ре­абилитационных мероприятий, что подтверждает необходимость ранней и превентивной медицинской реабилитации у детей с эпилепсией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, коморбидность, медицинская реабилитация, дети.

**Введение**

Эпилепсия представляет собой патологию головного мозга, характеризу­ющуюся устойчивой предрасположенностью генерировать эпилептические припадки, а также нейробиологическими, когнитивными, психологически­ми и социальными последствиями этого состояния. Основным клиническим проявлением эпилепсии являются эпилептические припадки, которые наряду со стойкой эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме мо­гут оказывать негативное влияние на последующее развитие ребенка [1, 3].

В большинстве случаев эпилепсии носят симптоматический характер, что обусловливает множественность их клинических проявлений, помимо эпи­лептических приступов. Среди причин эпилепсии у детей преобладают гипо- ксически-ишемическая энцефалопатия, перинатальный инсульт, врожденные аномалии головного мозга (дисгенезии, кортикальные дисплазии, анома­лии нейрональной миграции, синдром Арнольда-Киари, синдром Айкарди), наследственные дефекты метаболизма (аминоацидопатии, пиридоксинза- висимые судороги, пероксисомные болезни, митохондриальные энцефало­миопатии) [9]. Это способствует тому, что особенностью эпилепсий детского возраста является множество сопутствующих психических, неврологических и соматических нарушений, которые требуют проведения медицинской ре­абилитации [7, 11]. Несмотря на этиологический полиморфизм заболевания, наиболее частыми синдромами, сопровождающими эпилепсию, являются на­рушение развития, двигательные и зрительные расстройства. Так, задержка психомоторного развития наблюдается у 60-70% пациентов с симптоматиче­ской эпилепсией [5]. Зрительное восприятие на первом году жизни создает основу для последующего познавательного и социального развития, и огра­ничение зрительного опыта у детей с эпилепсией приводит не только к еще большему снижению зрительных функций, но и к снижению уровня психо­моторного развития [8]. Исследования, выполненные по изучению речевой функции у детей с эпилепсией, показали, что нарушения выявлены более чем у половины пациентов детского возраста с данным заболеванием, при этом характер нарушений различается в зависимости от вовлечения мозгового ве­щества в эпилептический процесс [12]. Также имеются работы, в которых ука­зывается, что наличие речевых нарушений при эпилепсии негативно влияет не только на психическое развитие, но и на формирование двигательной сфе­ры [14]. Наиболее частыми осложнениями эпилепсии являются когнитивные, которые проявляются нарушениями гнозиса, праксиса, памяти, внимания, речи и мышления. Они могут быть как результатом текущего эпилептического процесса, так и следствием приема противоэпилептических препаратов, при этом носить прогрессирующий характер и инвалидизировать ребенка боль­ше, чем собственно эпилептические приступы [17].

Таким образом, эпилепсия оказывает негативное влияние на развитие ребенка, что определяет необходимость ранней реабилитации и абилитации у детей с момента развития заболевания, не дожидаясь формирования по­следствий, что качественно меняет подходы к ведению данного контингента пациентов [8, 13]. В настоящее время существуют различные точки зрения и представления о возможности проведения медицинской реабилитации детей с эпилепсией, ее влиянии на течение заболевания, оценке ее эффективности. Ранее большинство рекомендаций указывало на целесообразность проведе­ния медицинской реабилитации только в период ремиссии по эпилептиче­ским приступам, что ограничивало проведение реабилитации у значительной части детей, т. к. в 30-40% случаев эпилепсия может иметь фармакорези­стентное течение, и наиболее тяжелый контингент пациентов оставался без необходимого восстановительного лечения [6, 4]. В последние годы наличие эпилептических приступов редкой и средней частоты перестало рассматри­ваться как противопоказание к проведению реабилитационных мероприятий у детей с эпилепсией [10, 15].

Отсутствие доказательной базы, единых взглядов и подходов, определя­ющих порядок проведения медицинской реабилитации пациентам детского возраста с эпилепсией, приводит к необоснованной выжидательной тактике, что способствует прогрессированию уже имеющихся нарушений и блокиру­ет формирование новых навыков, а также приводит к несоблюдению преем­ственности реабилитационных мероприятий на разных уровнях оказания ме­дицинской помощи. Для оптимизации работы в этом направлении нами был разработан унифицированный интегрированный показатель, позволяющий комплексно (с учетом течения эпилепсии и сопутствующих психоневрологи­ческих нарушений) оценить состояние ребенка с эпилептическими припад­ками, который получил название «потенциал функционирования» (ПФ). Он характеризует способность организма ребенка к реализации собственных возможностей по формированию и восстановлению различных (физических и психических) функций, имеющих риск нарушений или утраченных вслед­ствие расстройства здоровья при эпилепсии [18]. ПФ определяется на основа­нии определенных диагностических экспертно-реабилитационных показате­лей (состояние физического здоровья, психической, эмоционально-волевой сферы, неврологического статуса, состояния органов зрения и слуха, частоты эпилептических приступов и количества принимаемых противоэпилептиче- ских лекарственных средств). Степень выраженности каждого параметра ран­жирована по балльной системе: от 1 (нет нарушений) до 4 (максимальная сте­пень поражения). Сумма всех баллов выражается в качественном значении по уровням: высокий, средний, низкий [18]. Применение ПФ в качестве показа­теля интегрированной ответной реакции организма ребенка на проводимую медицинскую реабилитацию позволяет объективно оценить эффективность реабилитационных мероприятий и при наличии различий определить сроки и кратность их проведения.

**Цель исследования**

Установить степень эффективности мероприятий медицинской реабили­тации, выполненных дифференцированно в соответствии с уровнем исходно­го потенциала функционирования, и определить влияние на нее срока начала проведения реабилитационных методик.

Материалы и методы

Методом целевого отбора было выполнено когортное проспективное лонгитудинальное сравнительное исследование. Сформировано две группы: 1-я группа (основная) - 233 пациента, которым проводились медицинские реабилитационные мероприятия в соответствии с разработанными маршру­тами; 2-я группа (контрольная) - 214 пациентов, медицинская реабилитация которым была выполнена разрозненно, не в соответствии с исследуемым ал­горитмом и комплексом, либо не применялась. Критерии включения в иссле­дование: дети с эпилепсией в возрасте от рождения до 17 лет включительно, находящиеся в стадии клинической ремиссии по приступам или имеющие приступы редкой и средней частоты. Критерии исключения: период измене­ния дозы противоэпилептического лекарственного средства (ПЭЛС); период введения или отмены другого ПЭЛС, частые эпилептические припадки; об­щие противопоказания к проведению мероприятий медицинской реабили­тации [10].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с исполь­зованием системы R, которая была разработана на статистическом факуль­тете Оклендского университета, доступна под лицензией GNU GPL и распро­страняется в виде исходных кодов и приложений. Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Распределение количественных данных проверяли на соответствие распределению Гаусса, при отсутствии нормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (Q25, Q75, Q0, Q100). Качественные параметры представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. При сравнении количественных показателей в трех группах и более использо­вался дисперсионный анализ. Для определения различий между группами использовали post hoc анализ Тьюки. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2x2, применяли двусторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифи­цированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2x2, применяли тест Кохрейна-Мантеля-Ханцеля.

При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в ка­честве порогового значения определяли p=0,05. Различия считали статисти­чески значимыми при p<0,05.

Сформированные группы были сопоставимы по численности, полу и воз­расту при дебюте эпилепсии: в основной группе 126 (54,1%) мальчиков и 107 (45,9%) девочек; в контрольной - 106 (49,5%) мальчиков и 108 (50,5%) девочек. Характеристика групп по возрасту на момент дебюта эпилепсии представлена в табл. 1.

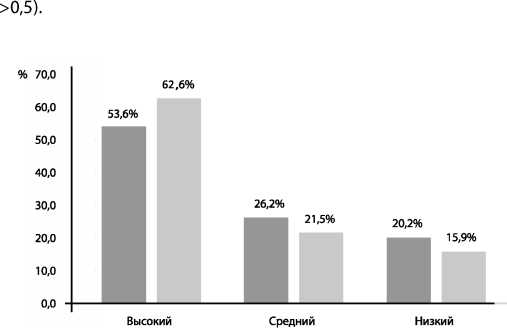
Таблица 1

Характеристика основной и контрольной групп по численности и возрасту

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Возрастная группа** | **Основная группа(n=233)** | | **Контрольная группа(n=214)** | |
| **Абс.** | **%** | **Абс.** | **%** |
| До 1 года | 106 | 45,5% | 87 | 40,6% |
| 1-3 года | 52 | 22,3% | 53 | 24,8% |
| 4-5 лет | 15 | 6,4% | 22 | 10,3% |
| 6-13 лет | 53 | 22,8% | 41 | 19,2% |
| 14-17 лет | 7 | 3,0% | 11 | 5,1% |
| Всего | 233 | 100,0% | 214 | 100,0% |

Анализ данных показал, что дети с эпилепсией в основной и контрольной группах сопоставимы по возрасту.

Перед этапом проведения комплексной медицинской реабилитации про­анализирована структура основной и контрольной групп по уровню старто­вого ПФ, эти данные представлены на рис. 1.

Установлено, что дети с эпилепсией в основной группе в 53,6% (125 слу­чаев) имели высокий ПФ, в 26,2% (61 случай) - средний ПФ, в 20,2% (47 слу­чаев) - низкий ПФ по сравнению с контрольной группой - 62,6% (134), 21,5% (46), 15,9% (34) соответственно; значимых различий по уровню стартового ПФ до проведения комплекса реабилитационных мероприятий не установлено (p Фишера

I Основная Контрольная

**Рис. 1. Сравнительная характеристика основной (n=233) и контрольной (n=214) групп по уровню ПФ до проведения комплекса реабилитационных мероприятий**

Проведено сравнение групп по этиологической структуре. Установле­но, что пациенты основной группы в 15,5% (36 случаев) имели генетическую этиологию эпилепсии, в 36,9% (86 случаев) - симптоматическую, в 47,6% (111 случаев) - этиологию с неизвестным началом по сравнению с соответствую­щими в контрольной: 21,5% (46 случаев), 34,6% (74 случая), 43,9% (94 случая); (рФишера=0,261), отсутствие значимых различий указывает на этиологическую однородность в структуре сравниваемых групп.

Учитывая большую численность детей в возрасте до 1 года, исследована частота перинатальной патологии в анамнезе. Сравнение данных также пока­зало, что в анамнезе детей двух сравниваемых групп частота перинатальной патологии не имеет значимых различий.

Таким образом, установлено, что сформированные группы сопоставимы по численности, полу, возрасту, частоте перинатальной патологии в анамне­зе, диагнозу (этиологии) и по уровню стартового ПФ, что позволяет оценивать влияние медицинских реабилитационных мероприятий на результаты иссле­дования ее эффективности.

В разработке индивидуальной программы реабилитации и плана реабили­тационных мероприятий уровень ПФ определял кратность, количество и этап их проведения. Для всех детей в реабилитационный комплекс входили меро­приятия психолого-педагогической коррекции и психотерапии, голосо-рече­вая терапия, физическая реабилитация (лечебная физкультура, массаж, гимна­стика), физиотерапевтические методы воздействия. Реабилитация начиналась на фоне противоэпилептической терапии в срок не ранее, чем 3 месяца от мо­мента введения стартового ПЭЛС. Наличие редких приступов или приступов средней частоты не являлось противопоказанием для начала медицинской реабилитации [10, 16]. Все пациенты основной группы получили комплексную программу реабилитационных мероприятий в соответствии с уровнем уста­новленного стартового ПФ и установленным алгоритмом, для которого при высоком ПФ мероприятия выполнялись только на амбулаторном уровне, при среднем - на стационарном уровне с последующей преемственностью и про­должением на амбулаторном уровне, при низком - на стационарном уровне и при отсутствии положительной динамики последующая реабилитация прохо­дила уже на домашнем уровне после соответствующего обучения родителей основам ухода и сенсорной стимуляции нарушенных систем.

В ходе исследования у пациентов основной группы не было отмечено ни одного случая ухудшения течения эпилепсии, что потребовало бы отмены проведения медицинской реабилитации.

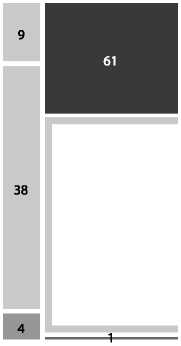
**Результаты и обсуждение**

Анализ данных выявил, что в основной группе через 6 месяцев после про­ведения комплексной медицинской реабилитации увеличилось количествослучаев с высоким уровнем ПФ с 53,6% (125 случаев) до 70,0% (163 случая) по сравнению с детьми контрольной группы, у которых за этот период про­изошло значительное снижение доли уровня высокого ПФ почти у каждого второго ребенка: с 62,2% (134 случая) до 32,7% (70 случаев). Этот результат свидетельствует, что удержание уровня ПФ на изначально высоком уровне за счет применения медицинской реабилитации следует рассматривать в рам­ках достигнутой эффективности, поскольку отсутствие мероприятий и выжи­дательная тактика привела к значимому падению ПФ в группе детей, не полу­чавших соответствующие реабилитационные мероприятия.

Оценка динамики уровня низкого ПФ в основной группе показала сниже­ние его доли с 20,2% (47 случаев) до 8,6% (20 случаев) (рФишера<0,001) по срав­нению с контрольной, в которой отмечалась обратная динамика в виде роста с увеличением случаев низкого ПФ с 15,9% (34 случая) до 24,3% (52 случая). Анализ частоты среднего ПФ после медицинской реабилитации продемон­стрировал уменьшение его доли в структуре со снижением с 26,2% (61 случай) до 21,5% (50 случаев).

**Время системной реабилитации**

Нет После б До 6



Положительная

Стабильная

126

Отрицательная

Pearson residuals:

ГГ 6.4

- 0.0

p-value-

<222е-16

**Рис. 2. Сравнительная характеристика основной (n=233) и контрольной (n=214) групп по динамике уровня ПФ после проведения комплекса реабилитационных мероприятий**

Была также выполнена оценка динамики медиан значений ПФ (в баллах) после проведения курса одних и тех же мероприятий медицинской реабили­тации для выявления влияния возрастных анатомо-функциональных особен­ностей на результат терапии. В ходе исследования были выявлены значимые отличия по динамике ПФ с положительным эффектом в основной группе у де­тей преимущественно в возрасте до 6 лет, p<0,0001.

Было выполнено исследование по оценке эффективности медицинской реабилитации в зависимости от срока начала ее проведения по отношению к дебюту заболевания. Ранней реабилитацией считалось начало до 6 меся­цев с момента постановки диагноза эпилепсии, отсроченной - после этого периода (рис. 2). Результаты исследования показали значимые различия (PКохрейна-Манmель-Ханцеля=0,00049): в подгруппе с ранним началом проведения ме­дицинской реабилитации, в которой абсолютная положительная динамика с переходом качественного значения ПФ на уровень выше отмечена в 33,3% (61 случай), тогда как в группе с более поздним началом число таких детей составило 17,6%, а в контрольной группе - только 1,4% (3 случая).

Стратификация и поправка на возраст подтвердила значимость различий в результатах эффективности с учетом срока начала выполнения медицин­ской реабилитации (p<0,001).

**Выводы**

1. В ходе исследования установлено, что дифференцированное прове­дение мероприятий медицинской реабилитации в зависимости от на­чального значения ПФ ребенка с эпилепсией способствует сохранению исходного уровня функционирования органов и систем, находящихся в зоне риска по нарушению вследствие эпилепсии. Активное прове­дение мероприятий медицинской реабилитации повысило число паци­ентов с высоким ПФ с 53,6 до 70,0%, в то время как такой же высокий исходный ПФ в группе детей, не получавших реабилитацию, перешел на более низкий уровень (средний ПФ), снизившись с 62,2 до 32,7% (Рфишера<0,001).
2. Результаты исследования продемонстрировали, что раннее начало реа­билитационных мероприятий в срок до 6 месяцев с момента дебюта забо­левания обеспечивало значимо большую эффективность по сравнению с поздним началом (33,3% и 17,6%, рфишера<0,001) и по сравнению с группой контроля без реабилитационных мероприятий (33,3% и 1,4%, рфишера<0,001), что подтверждает необходимость ранней и превентивной медицинской реабилитации у детей с эпилепсией.

**Литература**

1. Fisher R.S. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for

Epilepsy(IBE)/R.S. Fisher,van Emde BoasW.,W. Blume etal//Epilepsia.-2005.- 46. - Р. 470-472.

1. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., Engel J.Jr., Forsgren L., French J.A., Glynn M., Hesdorffer D.C., Lee B.I., Mathem G.W., Moshe S.L., Perucca E., Scheffer I.E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. / Epilepsia. - 2014. - 55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
2. Balkanskaya S.V. Epilepsiya u detey i mediko-sotsial’nyye aspekty narusheniy psikhofiziologicheskikh funktsiy pri etoy gruppe bolezney / Al’manakh klinicheskoy meditsiny, № 8-3, 2005, Р. 218-226.
3. Batysheva T.T., Krapivkin A.I., Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S., Tikhonov S.V. Reabilitatsiya detey s porazheniyem tsentral’noy nervnoy sistemy / Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii, T. 62, № 6, 2017, Р. 7-15.
4. Belousova Ye.D., Yermakov A.YU., Dorofeyeva M.YU., Krapivkin A.I., Malinovskaya O.N., Kharlamov D.A. Kompleksnaya reabilitatsiya detey s medikamentozno- rezistentnymiinvalidiziruyushchimiformamiepilepsiy//Posobiyedlyavrachey.- M., 2004. - 48 р.
5. Bukreyeva Ye.A., Ayvazyan S.O., Laysheva O.A. Obshchaya detskaya gimnastika. Detskaya bol’nitsa. - 2012. - № 2. - Р. 46-50.
6. Guzeva O.V., Guzeva V.I., Guzeva V.V., Okhrim I.V., Kasumov V.R. Kachestvo zhizni detey s epilepsiyey (psikhonevrologicheskiye i sotsial’nyye aspekty) / Uchenyye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova, T. 23, № 4, 2016, Р. 12-17.
7. Zykov V.P., Mosin I.M., Safronov D.L. i soavt. Zritel’nyye vyzvannyye potentsialy u bol’nykh epilepsiyey rannego vozrasta // Epilepsiya i paroksizmal’nyye sostoyaniya / 2009. - T.1. - № 1. - Р. 14-20.
8. Medvedev M.I., Zavadenko N.N., Petrukhin A.S., Troitskaya L.A., Il’ina Ye.S. i soavt. Narusheniya nervno-psikhicheskogo razvitiya pri epilepsii u detey i vozmozhnosti ikh korrektsii // Vestnik prakticheskoy nevrologii. - 1998. - № 4. - Р.117-120.
9. Poryadke organizatsii i provedeniya meditsinskoy reabilitatsii patsiyentov v vozraste do 18 let: prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Belarus’ ot 31 yanvarya 2018 g. № 65.
10. Partsalis Ye. M. Faktory riska narusheniy kognitivnogo razvitiya u detey (obzor) // Novyye issledovaniya. 2013. № 2 (35). - Р. 4-22.
11. Pleshkova Ye.V. Narusheniya rechevoy funktsii u detey s epilepsiyey / Izvestiya Rossiyskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gertsena, T. 16, № 40, 2007. - Р. 493-497.
12. Prusakov V.F., Utkuzova M.A., Belousova M.B., Sivkova S.N. Epilepsiya u detey: techeniye, prognoz i voprosy reabilitatsii / Zhurn. Prakticheskaya meditsina. - 2009. - №6 (38). - Р.27-30.
13. Reztsova Ye.Y., Chernykh A.M. Sovremennyye predstavleniya o faktorakh riska v geneze rechevykh rasstroystv doshkol’nikov. Novyye issledovaniya, T. 1, № 23, 2010, Р. 95-115.
14. Sitnikov I.Y., Mikhaylova N.V., Savinov S.V., Abedimova R.A., Akchurina YA.Ye., Bondareva I.V., Utebekov ZH.Ye., Sinitsina T.N., Yesimova G.N. Fizicheskaya nagruzka i epilepsiya / Zhurnal «Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana», № 4 (41), 2015, Р. 13-17.
15. Smychek V.B., Golikova V.V., Shalkevich L.V., Doroshenko I.T., Galisayeva N.G. Metod otsenki stepeni utraty zdorov’ya u detey s nevrologicheskoy, somaticheskoy i ortopedotravmatologicheskoy patologiyey: instruktsiya po primeneniyu, utv. Ministerstvom zdravookhraneniya Resp. Belarus’, reg. № 253-1215. - Minsk, 2015. - 74 р.
16. Toropina G.G., Arina G.A., Zenkova A.L., Mironova M.L. Sovremennyye predstavleniya o kharaktere i patogeneze kognitivnykh narusheniy u bol’nykh epilepsiyey. Nevrologicheskiy zhurnal, T. 19, № 3, 2014, Р. 36-49.
17. Shalkevich L.V., Smychek V.B., Kudlach A.I. Potentsial funktsionirovaniya patsiyentov detskogo vozrasta s epilepsiyey i opredeleniya yego opredeleniya // Aktual’nyye problemy nevrologii v Belarusi. - 2018. - №1. - Р.41-46.

УДК 616.832.522:616.8-009.1

Рушкевич Ю.Н., Гурский И.С., Лихачев С.А., Ващилин В.В., Буняк А.Г. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Особенности произвольного постурального контроля по данным видеоанализа движений у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями

Резюме

Общим синдромом при многих нейродегенеративных заболеваниях яв­ляется нарушение локомоции и поддержания равновесия, что приводит к учащению падений и травматизации у этих пациентов, дополнительно снижая качество жизни, и может стать причиной летального исхода. Целью настоящего исследования явилось выявление нарушений произвольно­го постурального контроля и возможностей их реабилитации у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями - болезнью моторного неврона (БМН) и болезнью Паркинсона (БП) - с использованием методик видеоана­лиза движений и биологической обратной связи. Использовался аппарат­но-программный комплекс для осуществления анализа движений и биоло­гической обратной связи на основе метода видеоанализа движений, создан­ный в рамках работ по заданию 3.3.01 государственной программы научных исследований «Конвергенция», № госрегистрации 20130014 от 17-01-2013, отчет № ГР 20151733. Диагностика статокинетических нарушений методом видеоанализа движений и биологической обратной связи выполнена в груп­пах пациентов с БМН (52 пациента) и БП (87 пациентов). В ходе проводимых реабилитационных мероприятий, включая тренировки с биологической об­ратной связью, выявляется статистически значимый рост показателей произ­вольного постурального контроля в обеих группах пациентов. У части паци­ентов с бульбарным дебютом БАС выявлены ранее не описанные нарушения произвольного постурального контроля, которые не могут быть объяснены парезами и спастичностью и могут свидетельствовать о вкладе поражения ассоциативных зон коры и проводящих путей (в частности - фронтостриар­ной системы) в формирование двигательных нарушений при БМН.

**Введение**

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона (БП), синдром «паркинсонизм-плюс», болезнь моторного неврона (БМН), спино­церебеллярные дегенерации и др., являются одной из основных причин не­врологической инвалидизации [1]. Общим синдромом при многих нейроде- генеративных заболеваниях является нарушение локомоции и поддержания равновесия вследствие мышечно-тонических нарушений, силовых парезов, координаторных, апраксических и когнитивных нарушений. Нарушение рав­новесия приводит к учащению падений и травматизации у этих пациентов, что дополнительно снижает качество жизни и может стать причиной летального исхода (например, при тяжелой ЧМТ, переломе бедра).

Основные биомеханические нарушения при БП включают гипокинезию, брадикинезию, ригидность, тремор покоя и на поздних стадиях постуральную неустойчивость и постуральные деформации. Хотя классические симптомы БП не включают парезов, в литературе имеются указания на снижение мышеч­ной силы у пациентов с БП, которые могут включать как собственно снижение силы, так и сниженную скорость нарастания усилия, невозможность поддер­живать постоянное усилие и избыточную ко-активацию мышц в заданиях на поддержание равновесия. Очевидно, что данные нарушения, хотя и не вклю­чены в классические шкалы оценки двигательных нарушений при БП (напри­мер, шкалу UPDRS), тем не менее вносят вклад в ухудшение качества жизни при БП и могут приводить к учащению падений и случаев травматизма и, сле­довательно, нуждаются в коррекции [2, 3, 4].

Для БП существует патогенетическое лечение, включающее противопар- кинсонические препараты различных групп, а также для определенных кате­горий пациентов - методы функциональной нейрохирургии. Однако эффек­тивность фармакологических и хирургических методов лечения в отношении таких симптомов, как застывания при ходьбе и падения, является ограничен­ной. В связи с этим является актуальной разработка методов диагностики дан­ных нарушений и методик их физической реабилитации.

При БМН основные симптомы обусловлены поражением верхнего и ниж­него мотонейронов, что проявляется в виде смешанного, периферического или центрального пареза мускулатуры конечностей, туловища (в том числе дыхательной мускулатуры) и бульбарной мускулатуры. Однако по мере изуче­ния этого заболевания с использованием современных методик появляются сведения о том, что дегенеративный процесс не ограничен верхним и нижним мотонейронами [5]. В частности, у пациентов с БМН выявляются нарушения активации дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC, BA 46 и 9), лате­ральной премоторной коры (BA 8) и дополнительной моторной коры (SMA, BA 6), медиальной префронтальной и премоторной коры (BA 8 и 9) и потеря нейронов в передней части поясной извилины (ACC), что говорит о заметном вовлечении фронто-стриарных цепей. Фронто-стриарная система (дорсола­теральная префронтальная кора, латеральная орбито-фронтальная кора, пе­редняя часть поясной извилины, дополнительная моторная кора и связанные с ними структуры базальных ядер) играет фундаментальную роль в познава­тельных функциях [6].

Фронто-стриарная система отвечает за корректную реакцию на внешние раздражители: ее инициацию, выполнение и поддержание. Нарушения ее функционирования лежат в основе некоторых психических, нейродегенера- тивных заболеваний и нарушений психического развития: обсессивно-ком­пульсивного расстройства, синдрома Туретта, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, шизофрении, аутизма и, вероятно, депрессии. Фрон­то-стриарные цепи тесно связаны с моторным программированием (идео­моторным праксисом), образованием глаголов, а также с общими речевыми навыками. Вероятно, ACC является мониторирующей (эндогенные стимулы) зоной, DLPFC - единицей контекста для инициации и программирования действий и речи (экзогенные стимулы), а SMA участвует в планировании дви­жений, образовании глаголов и выработке синтаксиса. Например, очаговое поражение SMA в значительной части случаев может вызвать тяжелую и стой­кую аграфию.

Исходя из того, что фронто-стриарная система, очевидно, участвует и в та­ких моторных актах, как поддержание вертикальной позы и локомоция, можно предположить, что у определенной части пациентов с БМН могут наблюдать­ся статокинетические нарушения, необъяснимые парезами и (или) спастич­ностью мышц туловища и конечностей. Следует ожидать, что эти нарушения будут проявляться в ситуациях, требующих быстрой адаптации к переменным условиям внешней среды, например, при ходьбе по неровной поверхности, поддержании равновесия или ходьбе на подвижной опоре (эскалатор, пол об­щественного транспорта) и т. п. При этом рутинный неврологический осмотр может не выявить подобные нарушения, что приведет к запаздыванию реаби­литационных мероприятий и повышению риска травматизма. Таким образом, для выявления подобных нарушений у пациентов с БМН и оценки их значимо­сти требуется проведение исследования патобиомеханических особенностей поддержания вертикальной позы и локомоции.

В связи с этим является актуальной разработка методов диагностики и ре­абилитации нарушений равновесия при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона и болезнь моторного неврона.

Нами разработан аппаратно-программный комплекс для осуществления анализа движений и биологической обратной связи на основе метода видео­анализа движений в рамках работ по теме НИР «Разработка и создание ап­паратно-программного комплекса видеозахвата с биологической обратной связью, предназначенного для сенсомоторного перепрограммирования» по заданию 3.3.01 «Разработка технологий коррекции нарушений информацион- но-управляющих интегративных систем мозга при когнитивных расстройствах разной этиологии. Конструирование искусственных нейронных сетей с целью повышения эффективности диагностики заболеваний мозга и корректирую­щего научения с помощью биологической обратной связи государственной программы научных исследований «Конвергенция», 2011-2015 гг., № госреги- страции 20130014 от 17-01-2013, отчет № ГР 20151733 [7, 8].

Использование данного аппаратно-программного комплекса по сравне­нию с использованием стабилоплатформы является более доступным и деше­вым, так как отсутствует необходимость приобретения дорогого оборудова­ния - стабилоплатформы. При этом имеется возможность оценки смещений туловища пациента в горизонтальной плоскости и осуществления биологи­ческой обратной связи, в том числе через зрительные стимулы, что воспро­изводит основную функциональность стабилоплатформы и ее программного обеспечения.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось выявление нарушений произ­вольного постурального контроля и возможностей их реабилитации у паци­ентов с нейродегенеративными заболеваниями - болезнью моторного невро- на и болезнью Паркинсона - с использованием методик видеоанализа движе­ний и биологической обратной связи.

**Материалы и методы**

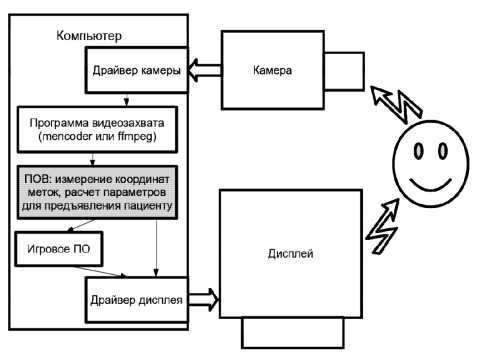
Диагностика статокинетических нарушений методом видеоанализа дви­жений и биологической обратной связи выполнена в группах пациентов с БМН и БП. Группа пациентов с БМН включала 52 пациента: 5 пациентов с первичным боковым склерозом и 47 с БАС - 3 пациента с высокой формой БАС, 22 с бульбарным дебютом БАС, 16 с шейно-грудным и 6 с пояснично-кре­стцовым дебютами БАС. Медиана возраста группы составила 60 лет (мини­мум - 22, максимум - 82 года). Группа БП включала 86 пациентов, которые на момент проведения исследования не были подвергнуты хирургическому лечению (DBS или деструктивным операциям). Медиана возраста группы со­ставила 59,5 лет (минимум 33, максимум 79 лет), медиана стадии по Хен-Яру - 2,5 (1-3-я стадии).

Статистическая обработка данных осуществлялась в программном пакете R [9] с использованием непараметрических статистических методов; стати­стически значимыми различиями между группами и корреляция переменных считались при p<0,05.

Видеоанализ движений туловища пациента и биологическая обратная связь осуществлялись с использованием разработанной нами программы обработки видеоизображений (ПОВ), которая позволяет преобразовать уже имеющееся оборудование (персональный компьютер с монитором и USB-ви­деокамерой) в аппаратно-программный комплекс видеозахвата с биологиче­ской обратной связью (рис. 1, 2).

ПОВ оценивает смещения туловища пациента по закрепленным в области плечевых суставов и на передней брюшной стенке по средней линии кон­трастным цветным маркерам сферической формы. Распознавание координат маркеров и предъявление пациенту обратной связи происходит в реальном времени с минимальной задержкой.

При проведении сеанса на экране компьютера отображаются две отмет­ки - отметка пациента (ОП), которая отражает перемещения туловища па­циента, и мишень, перемещающаяся по заданному алгоритму (зависимо или независимо от движений пациента). Перемещение ОП показывает смещения туловища пациента относительно опоры: ОП смещается вверх при движении туловища вперед, вниз - при движении туловища назад, влево и вправо -



**Рис. 1. Архитектура аппаратно-программного комплекса видеозахвата с биологической обратной связью**



**Рис. 2. Схема расположения цветных маркеров на теле пациента**

при движении туловища влево и вправо соответственно. Перемещение мише­ни может осуществляться по двум алгоритмам:

I. Алгоритм «синусоида»: координаты мишени изменяются независимо от движений пациента по синусоидальному закону, при этом частота изменения координаты y в 2 раза выше, чем координаты x, которая в данном исследовании составляла 0,05 Гц. Продолжительность сеанса составляет 5 мин. для пациентов с БМН и 10 мин. для пациентов с БП; через каждые 2,5 мин. направление движения мишени изменяется на противоположное.

Для оценки качества выполнения пациентом данной пробы рассчитыва­ются коэффициенты корреляции по Спирмену:

1. КППКф (коэффициент произвольного постурального контроля во фрон­тальной плоскости) - между координатой X отметки пациентка и коорди­натой X мишени, который характеризует качество выполнения движений во фронтальной плоскости.
2. КППКс (коэффициент произвольного постурального контроля в сагитталь­ной плоскости) - между координатой Y отметки пациентка и координатой Y мишени, который характеризует качество выполнения движений в са­гиттальной плоскости.

II. Алгоритм «скачки»: скачкообразное перемещение мишени при попа­дании (перекрытии наполовину и более). При этом новая координата Y мишени выбирается случайно равной y0-dy или y0+dy, а координата X выбирается случайным образом в интервале [x0-dx; x0+dx], где x0 и y0 - координаты центра экрана, dx и dy - настраиваемые параметры, задающие диапазон перемещений мишени. Продолжительность сеан­са составляет 5 мин.

Диагностика и тренировка по описанным методикам выполнялись у па­циентов, способных к самостоятельной ходьбе без опоры, вне обострения соматических заболеваний и психозов. У пациентов с БП исследования про­водились в on-период.

**Результаты и обсуждение**

Значения размера выборки N, медианы, 25-го и 75-го центилей для значе­ний коэффициента произвольного постурального контроля во фронтальной плоскости (КППКф) и в сагиттальной плоскости (КППКс) лучших попыток со­ставили:

1. Для всех пациентов с БМН: N=52, КППКф 0,953 [0,870; 0,977], КППКс 0,903 [0,791; 0,960].
2. Первичный боковой склероз (ПБС): N=5, КППКф 0,966 [0,934; 0,982], КППКс 0,929 [0,902; 0,962].
3. БАС:
4. Высокая форма: N=3, КППКф 0,929 [0,878; 0,958], КППКс 0,903 [0,837; 0,940].
5. Бульбарный дебют: N=22, КППКф 0,922 [0,810; 0,960], КППКс 0,871 [0,601; 0,913].
6. Шейно-грудной дебют: N=16, КППКф 0,975 [0,913; 0,979], КППКс 0,952 [0,867; 0,962].
7. Пояснично-крестцовый дебют: N=6, КППКф 0,957 [0,921; 0,976], КППКс 0,941 [0,892; 0,969].

Среди всех вариантов БМН выделяется бульбарный дебют БАС, который характеризуется заметно меньшими значениями КППКф, КППКс. Значения показателей КППКф, КППКс в группе пациентов с бульбарным дебютом БАС достоверно ниже, чем в группах пациентов с ПБС (односторонний непара­метрический критерий Mann-Whitney, p<0,05 для КППКс, p=0,07 для КППКф), пояснично-крестцовым (односторонний непараметрический критерий Mann- Whitney, p<0,05 для КППКс, p=0,1 для КППКф) и шейно-грудным дебютами (од­носторонний непараметрический критерий Mann-Whitney, p<0,05 для КППКс и КППКф) заболевания; других статистически значимых различий между груп­пами (односторонний непараметрический критерий Mann-Whitney, p>0,05) не выявлено.



□ высокий О ПБС △ бульбарный + шейно-грудной х пояснично-крестцовый



**Рис. 3. Распределение пациентов по значениям КППКф и КППКс**

Также обращают на себя внимание низкие (менее 10-го центиля для КПП- Кф, равного 0,725, и для КППКс, равного 0,567) коэффициенты произвольного постурального контроля у 7 пациентов с БМН, 6 из которых имели бульбарный дебют заболевания, а 5 из них на момент обследования не имели парезов или спастичности в нижних конечностях и аксиальной мускулатуре, а также нару­шений походки и равновесия, выявляемых при рутинном физикальном осмо­тре, у одной из пациенток отмечался умеренный нижний, преимущественно дистальный парапарез.

На рис. 3 представлено распределение пациентов по значениям КППКф и КППКс, иллюстрирующее, что пациенты с наихудшими показателями произ­вольного постурального контроля имели бульбарный дебют заболевания.

28 пациентам было проведено 3 и более сеансов тренировок продолжи­тельностью по 5 мин. упражнений «синусоид» и «скачки»; параллельно осу­ществлялись иные реабилитационные мероприятия в соответствии с про­граммой НИР и протоколами лечения неврологических пациентов. У 7 из них отмечено статистически значимое (коэффициент корреляции Spearman, p<0,05) улучшение показателей произвольного постурального контроля в ходе проведения повторных тренировок.

36 пациентам было проведено 2 и более сеансов тренировок; параллель­но осуществлялись другие реабилитационные мероприятия в соответствии с программой НИР и протоколами лечения неврологических пациентов. Ре­зультаты сравнения показателей произвольного постурального контроля во время первого и последнего сеансов с использованием парного критерия Wilcox (асимметричная нулевая гипотеза - КППКф/КППКс во время последнего сеанса меньше, чем во время первого) представлены в табл. 1.

На фоне реабилитационных мероприятий выявлен статистически значи­мый рост показателей произвольного постурального контроля у пациентов с БМН в целом, пациентов с бульбарным и шейно-грудным дебютами заболева­ния (парный критерий Wilcox, асимметричная нулевая гипотеза, p<0,05).

Для количественной оценки эффекта реабилитационных мероприятий рассчитывались отношения медианы разности показателя после и до курса к медиане показателя до проведения курса:

гф = 100% х median (КППКф после. - КППКф до.) / median (КППКф до.);

гс = 100% х median(KnnKc после. - КППКс до.) / median(KnnKc до.).

Улучшение показателей постурального контроля (величины показателей гф и гс) составило у пациентов с бульбарным дебютом БАС 7,7% для показателя КППКф и 15% для показателя КППКс, для пациентов с шейно-грудным дебютом - 2,7% и 5,5% соответственно.

Значения размера выборки N, медианы, 25-го и 75-го центилей для значе­ний коэффициента произвольного постурального контроля во фронтальной

Таблица 1

Результаты сравнения показателей произвольного постурального контроля во время первого и последнего сеансов в группе пациентов с БМН

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Все пациенты с БМН** | **Первичный боковой склероз** | **БАС** | | | |
| **Высокая форма** | **Бульбарный дебют** | **Шейно-груд­ной дебют** | **Пояснич­но-крестцо­вый дебют** |
| Число пациентов | 36 | 3 | 3 | 18 | 9 | 3 |
| р для КППКф | 0,00043540\* | 0,62500000 | 0,62500000 | 0,00601578\* | 0,00195313\* | 0,37500000 |
| Медиана КППКф исходная | 0,929 | 0,976 | 0,908 | 0,841 | 0,952 | 0,965 |
| Медиана КППКф конечная | 0,954 | 0,981 | 0,929 | 0,922 | 0,977 | 0,940 |
| Медиана разности КППКф конечн.-КППКф исх. | 0,025 | 0,005 | 0,009 | 0,064 | 0,026 | 0,017 |
| р для КППКс | 0,00000019\* | 0,12500000 | 0,12500000 | 0,00016403\* | 0,00195313\* | 0,25000000 |
| Медиана КППКс исходная | 0,838 | 0,954 | 0,837 | 0,758 | 0,912 | 0,930 |
| Медиана КППКс конечная | 0,924 | 0,958 | 0,903 | 0,880 | 0,959 | 0,919 |
| Медиана разности КППКс конечн.-КППКс исх. | 0,059 | 0,020 | 0,066 | 0,111 | 0,050 | 0,028 |

Примечание: \* - статистически значимое (парный критерий Wilcox, асимметричная нулевая гипотеза, р<0,05) увеличение коэффициента при сравнении конечных и исходных значений.

плоскости (КППКф) и в сагиттальной плоскости (КППКс) лучших попыток со­ставили:

1. Для всех пациентов с БП: N=86, КППКф 0,928 [0,854;0,960], КППКс 0,871 [0,716;0,932].
2. Подгруппа пациентов без клинически выявляемой постуральной не­устойчивости (стадии 1-2 по Хен-Яру): N=33, КППКф 0,950 [0,880; 0,966], КППКс 0,920 [0,783; 0,945].
3. Подгруппа пациентов с клинически выявляемой постуральной неустойчивостью (стадии 2,5-3 по Хен-Яру): N=53, КППКф 0,908 [0,843;0,958], КППКс 0,848 [0,681;0,913].

Значения КППКс и КППКф коррелируют с клинически выявляемой ста­дией БП. Коэффициент корреляции Spearman стадии по Хен-Яру и значения КППКф составил -0,325, p=0,00113751 (p<0,05), для КППКс составил -0,373, p=0,00020556 (p<0,05).

Таблица 2

Результаты сравнения показателей произвольного постурального контроля во время первого и последнего сеансов в группе пациентов с БП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Все паци­енты с БП** | **БП без клинически выявляемой посту­ральной неустой­чивости (стадии 1-2 по Хен-Яру)** | **БП с клинически выявляемой посту­ральной неустой­чивостью (стадии 2,5-3 по Хен-Яру)** |
| Число пациентов | 76 | 29 | 47 |
| p для КППКф | 0,00000024\* | 0,00014963\* | 0,00003193\* |
| Медиана КППКф исходная | 0,868 | 0,906 | 0,833 |
| Медиана КППКф конечная | 0,929 | 0,953 | 0,911 |
| Медиана разности КППКф исх.- КППКф конечн. | 0,037 | 0,036 | 0,049 |
| Рост КППКф (показатель гф) | 4,2% | 3,9% | 5,9% |
| p для КППКс | 0,00000055\* | 0,00024938\* | 0,00004146\* |
| Медиана КППКс исходная | 0,777 | 0,819 | 0,691 |
| Медиана КППКс конечная | 0,871 | 0,907 | 0,832 |
| Медиана разности КППКс исх.- КППКс конечн. | 0,075 | 0,049 | 0,079 |
| Рост КППКс (показатель гс) | 9,6% | 6,0% | 11% |

Примечание: \* - статистически значимое (парный критерий Wilcox, асимметричная нулевая гипоте­за, p<0,05) увеличение коэффициента при сравнении конечных и исходных значений.

61 пациенту с БП проведено 3 и более сеансов тренировок с биологиче­ской обратной связью. У 14 пациентов с БП отмечено статистически значимое улучшение показателей произвольного постурального контроля в ходе реа­билитации (непараметрический коэффициент корреляции Spearman, p<0,05). Статистически достоверного ухудшения показателей не отмечено.

76 пациентам с БП проведено 2 и более сеансов тренировок с биологи­ческой обратной связью. Результаты сравнения показателей произвольного постурального контроля во время первого и последнего сеансов тренировок в группе пациентов с БП представлены в табл. 2.

Выявлен статически значимый рост показателей КППКс и КППКф как для всех пациентов с БП, так и в подгруппах пациентов без клинически выявля­емой постуральной неустойчивости (стадии 1-2 по Хен-Яру) и с клинически выявляемой постуральной неустойчивостью (стадии 2,5-3 по Хен-Яру). В под­группе пациентов без клинически выявляемой постуральной неустойчивости рост КППКф составил 3,9%, и рост КППКс - 6,0%, а в подгруппе пациентов с клинически выявляемой постуральной неустойчивостью 5,9% и 11% соответ­ственно.

**Заключение**

Оценка динамики показателей качества произвольного постурального контроля в ходе проводимых реабилитационных мероприятий показала, что пациенты с БП и ранними стадиями БМН имеют резервы для компенсации нарушений функции произвольного постурального контроля. Из форм БМН наиболее выраженные изменения наблюдаются у пациентов с бульбарным дебютом БАС.

После проведения комплекса реабилитационных мероприятий, включаю­щего тренировки с биологической обратной связью, выявлено статистически значимое (парный критерий Wilcox, асимметричная нулевая гипотеза, p<0,05) улучшение показателей функции произвольного постурального контроля у пациентов с БМН и БП. Для пациентов с бульбарным дебютом БАС рост КППКф составил 7,7%, а рост КППКс составил 15%, для пациентов с шейно-грудным дебютом рост КППКф и КППКс составил 2,7% и 5,5% соответственно. У паци­ентов без клинически выявляемой постуральной неустойчивости рост КППКф составил 3,9%, и рост КППКс - 6,0%, а у пациентов с клинически выявляемой постуральной неустойчивостью 5,9% и 11% соответственно.

Наличие нарушений произвольного постурального контроля и возмож­ность их реабилитации при БП являются хорошо установленными фактами, которые подтверждаются результатами нашего исследования. В то же время наличие у части пациентов с бульбарным дебютом БАС ранее не описанных нарушений произвольного постурального контроля, которые не могут быть объяснены парезами и спастичностью, может свидетельствовать о вкладе по­ражения ассоциативных зон коры и проводящих путей (в частности - фрон­то-стриарной системы) в формирование двигательных нарушений при БМН. Можно предположить, что наличие таких нарушений может повышать риск падений и травматизма у пациентов с бульбарным дебютом БМН. Это означа­ет, что пациентам с бульбарным дебютом БМН еще до развития парезов и спа­стичности в конечностной и аксиальной мускулатуре следует рекомендовать проведение реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение равновесия, и организовать в быту среду, направленную на профилактику па­дений и травматизма: ровные полы, поручни в ванной, отсутствие неожидан­ных препятствий на пути передвижения.

**Литература**

1. Burden of care in amyotrophic lateral sclerosis. Hecht M.J., Graesel E., Tigges S., Hillemacher T., Winterholler M., Hilz M.J., Heuss D., Neundorfer B. // Palliat Med. 2003 Jun;17(4):327-33.
2. Comparing the Incidence of Falls/Fractures in Parkinson’s Disease Patients in the US Population. Linda Kalilani, Mahnaz Asgharnejad, Tuire Palokangas, and Tracy Durgin // PLoS One. 2016 Sep 1; 11(9): e0161689.
3. Is There Muscular Weakness in Parkinson’s Disease? Cano de la Cuerda, Roberto & Perez-de-Heredia, Marta & Page, juan-carlos & Munoz-Hellm, Elena & Fernandez-de-Las-Penas, Cesar // American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists. 89 (2009). 70-6. 10.1097/ PHM.0b013e3181a9ed9b.
4. Determination of Muscle Strength in Parkinsonian Patients Through the Use of an Isokinetic Dynamometer (CybexPD001). Электронный ресурс: https: // clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02101528 [дата доступа 01.12.2017].
5. Frontostriatal deficit in Motor Neuron Disease/ Amyotrophic Lateral Sclerosis (MND/ALS). G. Buoiano, P. Bongioanni, M. Magoni, M.C. Carboncini, B. Rossi (2003). [Conference Poster] Электронный ресурс: <http://cogprints.org/3129/1/> Frontostriatal\_Deficit\_in\_MND-ALS.pdf [дата доступа 01.12.2017].
6. Impaired action knowledge in amyotrophic lateral sclerosis. Grossman M., Anderson C., Khan A., Avants B., Elman L., McCluskey L. // Neurology. 2008;71(18): 1396-1401.
7. Лихачев, С.А. Метод оценки биомеханики поясничного отдела позвоноч­ника с помощью видеоанализа в режиме реального времени / С.А. Лихачев и другие // Медэлектроника - 2014. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сборник научных статей VIII Междуна­родная научно-техническая конференция (Минск, 10-11 декабря 2014 г.). - Минск : БГУИР, 2014. - С. 243-246.
8. Лихачев, С.А. Аппаратно-программный комплекс биологической обратной связи для коррекции нарушений позы и равновесия / С.А. Лихачев и др. //

Медэлектроника - 2015. Средства медицинской электроники и новые ме­дицинские технологии : сборник научных статей IX Международная науч­но-техническая конференция (Минск, 4-5 декабря 2015 г.). - Минск : БГУИР, 2015. - С. 173 - 175.

1. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL [https://www.R- project.org/](https://www.R-project.org/).

УДК 616-009.12-06:616.83-005.-089:615.837

Копать А.А., Капацевич С.В., Терехов В.С., Кириллов Л.М.

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

Результаты малотравматичного нейрохирургического лечения гипертензивных внутримозговых паренхиматозно-вентрикулярных кровоизлияний супратенториальной локализации и оценка возможностей интратекального фибринолиза

Введение

У 68-82% пациентов внутримозговые кровоизлияния осложняются про­рывом крови в желудочки мозга. Летальность при консервативном лечении нетравматических внутримозговых кровоизлияний с прорывом в желудочки мозга 2-3-й степеней по H. Pia достигает 90,2%. Известно, что прорыв крови в желудочковую систему, особенно в область третьего (III) и четвертого (IV) желу­дочков, приводит к нарушениям ликворооттока, что в конечном итоге приво­дит к повышению внутрижелудочкового давления и развитию острой обструк­тивной гидроцефалии. Дополнительно гемотампонада желудочков приводит к перивентрикулярному отеку белого вещества, что на фоне перифокального отека в области гематомы усугубляет смещение срединных структур мозга. Установлено, что устранение острой обструктивной гидроцефалии является составной частью дифференцированного подхода к хирургическому лечению кровоизлияний в мозг. Выполняемое при внутрижелудочковом кровоизлия­нии наружное вентрикулярное дренирование позволяет снизить летальность до 58-60%, но не является в полном объеме перспективным методом. Леталь­ность при консервативном лечении в этих ситуациях достоверно выше, чем при хирургическом лечении.

Для решения данной проблемы используется вентрикулярное дрениро­вание, позволяющее уменьшить внутричерепную гипертензию и обеспечить более благоприятное течение геморрагического инсульта. В последние де­сятилетия при дренировании желудочков используются фибринолитические препараты (урокиназа и актилизе) для растворения свертков крови в просве­те желудочков мозга.

**Материалы и методы**

Нами проведено изучение влияния различных вариантов наружного вентри­кулярного дренирования без интратекального фибринолиза и с интратекаль- ным фибринолизом, а также в сочетании с локальным фибринолизом гематом при гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях, осложненных прорывом крови в желудочки мозга. Исследование проведено у 67 пациентов, опериро­ванных в Центральной городской клинической больнице города Калининграда Российской Федерации за период 2009-2013 гг. Причина инсульта у всех пациен­тов - гипертоническая болезнь и атеросклероз сосудов головного мозга.

Анализ результатов лечения интравентрикулярного прорыва внутримоз­гового кровоизлияния проводился с определением объема гематомы (см3) и объема ее прорыва в желудочки мозга, уточнением плотности внутрижелу­дочковой части крови в единицах Хаунсфилда, выявлении степени выражен­ности интравентрикулярной геморрагии и обструктивной гидроцефалии по данным МСКТ-исследования. У всех пациентов диагностирована внутримоз­говая гематома (ВМГ) и гемотампонада боковых желудочков, а у 39% паци­ентов гемотампонада III-IV желудочков. Объем гематом, верифицированный по данным МСКТ, от 25 до 78 см3, и у всех пациентов имелся разной степени выраженности дислокационный синдром. С медиальной (таламической или таламическо-капсулярной) локализацией кровоизлияния лечение проведено у 37,8% пациентов, с латеральной (путаменальной) у 15,2% и со смешанной у 47%. Компьютерная томография (МСКТ) выполнялась при поступлении в кли­нику, в послеоперационном периоде через одни сутки, через трое суток и при выписке (14-21-е сутки с момента госпитализации). Возраст оперируемых па­циентов 49-74 года, и во всех случаях имелась очаговая симптоматика в раз­ной степени выраженности неврологического дефицита (гемипарез, афазия).

Состояние пациентов оценивалось при поступлении по шкале ком Глаз­го, при выписке из отделения - по шкале исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale). Тяжесть состояния пациентов по шкале ком Глазго (ШКГ) соответство­вала 8-12 баллам (уровень сознания: оглушение - сопор). В состоянии сопора оперировано 16 (23,9%) пациентов, в глубоком оглушении 21 (31,3%) пациент, в умеренном оглушении 30 (44,8%) пациентов. Соотношение пациентов в опе­рируемых группах по уровню сознания было одинаковым. В основном было две группы пациентов: одна группа (33 пациента), у которых выполнялось наружное вентрикулярное дренирование (НВД) в качестве самостоятельной операции (в основном при суммарном объеме внутримозговой гематомы и вентрикулярных свертков крови до 40 мл), и вторая группа пациентов (34 па­циента), у которых наружное вентрикулярное дренирование (НВД) выпол­нялось в качестве вспомогательной процедуры, дополняющей операцию локального фибринолиза гематомы или открытого малотравматичного уда­ления. В первой группе общая летальность составила 27,3% (9 пациентов), а во второй группе летальность составила 23,5% (8 пациентов). Дренирование желудочков и внутримозговых гематом осуществлялось силиконовыми кате­терами с внутренним диаметром 2,5 мм через фрезевое отверстие в точке Кохера или точке Денди. Пункционное удаление и дренирование внутри­мозговой гематомы выполняли в обход функционально значимых зон после проведения расчетов на основании данных компьютерной томографии. Фи­бринолиз внутримозговых гематом выполнялся по общепринятой методике урокиназой (57 пациентов) и актилизе (10 пациентов) под контролем МСКТ. Оперативное лечение выполнялось у пациентов с негативным прогнозом для консервативного лечения (прогрессирование неврологического дефицита и ухудшение соматического статуса, объем кровоизлияния более 30 см3, а в области медиальной гематомы более 20 см3 с прорывом в желудочки мозга II-III степеней по H. Pia, объемом прорыва крови в желудочки более 10 см3 и с плотностью сгустков крови 60-75 HU, со смещением срединных структур мозга более 3 мм и признаками острой внутренней обструктивной гидроце­фалии). Срок выполнения операции - 1-3-е сутки с момента госпитализации, в первые сутки оперировано 24 пациента (35,8%), в интервале двух суток - 43 пациента (64,2%). Основу хирургического лечения составляло максимально раннее удаление гематомы и санация желудочков от крови, что уменьшало последствия сдавления мозга и токсического воздействия крови на желудоч­ковую систему. Интратекальный фибринолиз при наружном гомолатераль- ном (в полушарии мозга на стороне кровоизлияния) и контрлатеральном (в противоположном полушарии от стороны кровоизлияния) вентрикулярном дренировании боковых желудочков проводили с использованием урокина­зы 2500-5000 ед. и актилазе по 1 мг с интервалом через 12 часов в течение

1-3 суток под контролем МСКТ. В основном выполнялось вентрикулярное дренирование через передние рога боковых желудочков и в небольшом чис­ле случаев (9 пациентов с прорывом медиальных гематом в области заднего рога) через задний рог. Дренирование было постоянным с налаживанием си­стемы по Арендту.

**Результаты и обсуждение**

Наружное гомолатеральное вентрикулярное дренирование бокового желудочка в области прорыва внутримозгового кровоизлияния выполнено у 11 пациентов. Вентрикулярное дренирование у 9 пациентов выполнено че­рез передний рог (прорыв крови в области тела и переднего рога) и у 2 паци­ентов через задний рог (прорыв в области тела и заднего рога). Данный вид дренирования желудочков выполнялся в случае отсутствия компрессии гомо- латерального желудочка внутримозговой гематомой и возможности катетер­ного дренирования гомолатерального желудочка. У 3 пациентов дренажный катетер не функционировал, у 6 пациентов функционировал периодически и без устранения внутренней гидроцефалии и гемотампонады, у 2 пациентов функционировал полноценно (кончик катетера располагался вне области прорыва гематомы в желудочек) с частичным устранением гидроцефалии и гемотампонады. После удаления вентрикулярного дренажа выполнялась еже­дневная люмбальная пункция до улучшения показателей ликвора. Летальный исход у 5 пациентов (45%), находившихся в состоянии сопора и глубокого оглушения. Использование наружного гомолатерального вентрикулярного катетерного дренирования бокового желудочка в области прорыва внутри­мозговой гематомы было малоэффективным из-за часто возникающей окклю­зии катетера сгустками крови.

Наружное контрлатеральное вентрикулярное дренирование бокового желудочка при прорыве внутримозгового кровоизлияния в противополож­ный желудочек выполнено у 13 пациентов. Данный вид дренирования же­лудочков выполнялся в случае невозможности катетерного дренирования гомолатерального желудочка из-за его компремирования внутримозговой гематомой со стороны расположения и прорыва гематомы с гемотампонадой желудочка. Использование наружного контрлатерального вентрикулярного дренирования бокового желудочка было более эффективным для более бы­строго регресса внутренней гидроцефалии по сравнению с гомолатераль- ным вентрикулярным дренированием бокового желудочка, но недостаточно эффективным для устранения гемотампонады в противоположном боковом и третьем желудочках. У пациентов с гемотампонадой гомолатерального бокового и третьего желудочков (III степень по H. Pia) было отмечено явное уменьшение размеров дренируемого контрлатерального желудочка до нор­мальных размеров с медленным устранением гемотампонады до 18-21 суток.

В то же время при легкой степени гидроцефалии и геморрагии I степени по H. Pia санация желудочков от крови происходила за 14-17 суток. После уда­ления вентрикулярного дренажа выполнялась ежедневная люмбальная пункция до улучшения показателей ликвора. Летальный исход у 4 пациентов (30,8%) и в основном возник у пациентов, находившихся в состоянии сопора или глубокого оглушения. Вентрикулярный дренаж у данной группы пациен­тов способствует уменьшению внутричерепной гипертензии и обеспечивает более благоприятный исход.

Наружное вентрикулярное дренирование боковых желудочков в сочета­нии с открытым малотравматичным удалением внутримозговых гематом ульт­развуковым аспиратором через фрезевое отверстие и энцефалотомию 15 мм с использованием пятикратного бинокулярного увеличения выполнено у 20 пациентов. Выполнялось малотравматичное удаление гематом латеральной (путаменальной), смешанной локализации объемом более 30 см3 с субдураль­ным трубчатым дренированием в области операции и наружным контрлате­ральным вентрикулярным дренированием бокового желудочка.

Вентрикулярное дренирование у 16 пациентов выполнено через перед­ний рог (прорыв крови в области тела и переднего рога) и у 4 пациентов - через задний рог (прорыв в области тела и заднего рога). Умерло 4 пациента (20%).

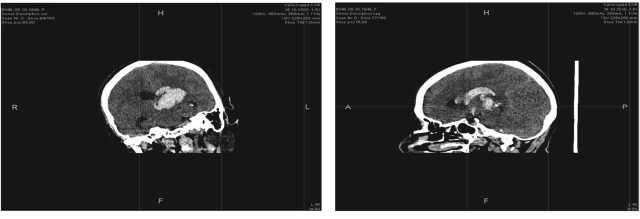
Использование наружного вентрикулярного дренирования боковых же­лудочков в сочетании с открытым малотравматичным удалением внутримоз­говых гематом ультразвуковым аспиратором через фрезевое отверстие было достаточно эффективным.

У 9 пациентов при интравентрикулярном прорыве гематом медиальной локализации выполнен интратекальный фибринолиз. У всех пациентов ис­пользовали наружное гомолатеральное вентрикулярное дренирование боко­вого желудочка в области прорыва внутримозговой гематомы и дополнитель­но контрлатеральное наружное вентрикулярное дренирование. Наружное гомолатеральное вентрикулярное дренирование бокового желудочка у всех пациентов выполнялось в области заднего рога.

Интратекальный фибринолиз с катетерным дренированием использо­вали при массивном интравентрикулярном прорыве крови (II-III степень по H. Pia) с умеренной и тяжелой гидроцефалией. Использование интратекаль- ного фибринолиза было эффективным. В этой группе пациентов более быстро восстанавливалось сознание и уменьшалась выраженность гидроцефалии по сравнению с первой и второй группами, что позволило снизить частоту ле­тальных исходов при гематомах медиальной локализации. Проведенный ана­лиз результатов лечения показал: в данной группе пациентов летальный ис­ход возник у 22,2% (2 пациента), гиперергическая реакция с возникновением вентрикулита возникла у одного пациента, рецидив кровоизлияния у одного пациента из-за высокой артериальной гипертензии. Вентрикулярный дренаж у данной группы пациентов является эффективным методом лечения, направ­ленным на устранение внутренней окклюзионной гидроцефалии и внутриче­репной гипертензии.

Наружное вентрикулярное дренирование сочеталось с локальным фи­бринолизом гематом у 14 пациентов. В данной ситуации наружное вентрику­лярное дренирование применялось в качестве вспомогательной процедуры, дополняющей операцию удаления внутримозговой гематомы путем выполне­ния локального фибринолиза. У 6 пациентов (при блокаде отверстия Монро и/ или Сильвиева водопровода) интратекальный дренаж устанавливался с двух сторон и у 4 пациентов выполнено контрлатеральное наружное вентрикуляр­ное дренирование. Функционирование контрлатерального вентрикулярно­го дренажа при локальном фибринолизе было во всех случаях эффективно, а функционирование гомолатерального дренажа в двух случаях было пери­одическим из-за нарастания перифокального отека в области лизированной гематомы. Использование этого метода показало, что рецидив кровоизли­яния возник у одного пациента на фоне неподдающейся коррекции артери­альной гипертензии. Летальный исход у 3 пациентов (21,4%). Целесообразно применять локальный фибринолиз в сочетании с наружным вентрикулярным дренированием при медиальных гематомах (в области внутренней капсулы и таламуса) и при латеральных с прорывом в рога боковых желудочков в состоянии тяжести по Ханту-Гессу 1-3-й степеней или по ШКГ 10-14 баллов. А именно применять в случаях не требующих срочного открытого удаления внутримозговой гематомы.

Клинический случай представлен на рис. 1-3.



**Рис. 1. КТ пациента В. с массивным кровоизлиянием в зрительный бугор слева и прорывом в левый боковой желудочек до операции**



**Рис. 2. КТ пациента В. с массивным кровоизлиянием в зрительный бугор слева и прорывом в левый боковой желудочек через 3 суток после операции интратекального фибринолиза**



**Рис. 3. КТ пациента В. с массивным кровоизлиянием в зрительный бугор слева и прорывом в левый боковой желудочек после прекращения интратекального фибринолиза**

Заключение

Дифференцированный подход к отбору пациентов для оперативного ле­чения ВМГ с прорывом в желудочки мозга с использованием интратекального фибринолиза в сочетании с локальным фибринолизом и наружным вентри­кулярным дренированием боковых желудочков в сочетании с открытым ма­лотравматичным удалением внутримозговых гематом позволяет улучшить результаты лечения геморрагического инсульта.

Предпочтительно оперировать методом наружного вентрикулярного дре­нирования боковых желудочков в сочетании с открытым малотравматичным удалением внутримозговых гематом подготовленных к операции пациентов после стабилизации витальных функций, коррекции артериального давления и с полноценным обследованием.

Допустимо использование интратекального фибринолиза в сочетании с локальным фибринолизом ВМГ в ранние сроки у неподготовленных для ма­лотравматичной операции пациентов, что позволяет стабилизировать состо­яние пациента и снизить летальность от геморрагического инсульта. Данный метод предпочтителен для лечения пожилых пациентов и с соматическими заболеваниями, а также при гематомах медиальной локализации.

Внутрижелудочковое использование фибринолитиков (урокиназа, акти- лизе) при массивных внутрижелудочковых кровоизлияниях является пер­спективным способом ускорения лизиса свертков крови, санации ликворной системы и устранения острой обструктивной гидроцефалии. Небольшое ко­личество пациентов не позволяет сделать статистически достоверные выво­ды, но необходимо отметить явный положительный результат от интратекаль- ного применения фибринолитиков.

**Литература**

1. Гущанский С.С. Морозов В.В. Стереотаксическое удаление и локальная фи­бринолитическая терапия нетравматических интрацеребральных гематом как метод выбора // Нейрохирургия. - 2000. - № 4. - С. 18-21.
2. Gregson B.A., Mendelow A.O. Различия в подходах к оперативному лечению спонтанных внутримозговых гематом в разных странах мира // Stroke, Рос­сийское издание. - вып.1. - 2004. - С.60-67.
3. Akisu М., Yalaz М., Arslanoglu S., Kultursaf N. Intraventricular administration of recombinant tissue plasminogen activator for intraventricular hemorrhage in the newborn // Neurosurg Rev. - 2003. - Oct. 26. - P. 226-268.
4. Lee M.W., Pang K.Y., Ho W.W., Wong C.R. Outcome analisis of intraventricular thrombolytic therapy for intraventricular hemorrhage // Hong Kong Med J. - 2003. - Oct; 9 (5). - P. 335-340.
5. Gaberel T., Magheru C., Emery E. Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. // Neurosurg Rev. 2012 Oct; 35(4): 485-94; discussion 494-5.

УДК 616.8-7

Марьенко И.П., Рыбакова В.Д., Лихачев С.А., Овсянкина Г.И.

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

Оценка спектральных и когерентных характеристик вестибулярной дисфункции, ассоциированной с мигренью

Введение

Патогенез мигрени может быть связан с дисбалансом в активности меж­ду ядрами ствола мозга, регулирующих антинотицептивную систему и систе­му сосудистого контроля [1]. В основе причинно-следственной связи между аурой и головной болью при мигрени лежит явление, известное как феномен кортикальной распространяющейся депрессии (РКД) [2]. Так, в развитии ве­стибулярной ауры в процессе формирования РКД происходит одновремен­ное вовлечение вестибулярных ядер, тригеминальной системы и таламо­кортикальных путей. Именно это объясняет, почему у пациентов с мигренью возникают центральные и периферические вестибулярные нарушения во время атак и в межприступном периоде. Предполагается, что при мигрени по­средством этих нейротрансмиттерных нарушений механизм, сходный с РКД и нейрогенным воспалением, может реализовываться не только в пределах мозгового ствола, но и в структурах среднего уха. В свою очередь позицион­ное головокружение, возникающее в конце приступа мигрени, объясняют гормоноподобным действием кальцитонинподобного пептида и других ней­ропептидов, проникающих во внеклеточную жидкость. Экспериментально было показано, что внутривенное введение серотонина вызывает экстрава- зацию плазмы во внутреннем ухе, а именно в верхушечной части спирально­го ганглия, стержне улитки и лабиринтной части вестибулярного нерва. Это, возможно, является механизмом мигрень-ассоциированной дисфункции вну­треннего уха в виде системного головокружения, а также объясняет феномен гиперчувствительности к звукам при мигрени [3].

Электроэнцефалография (ЭЭГ) выявляет патологическую электрическую активность головного мозга, позволяет уточнить вид пароксизмального события, указывает на расположение патологического процесса, а также при­меняется с целью комплексного изучения патофизиологических компонентов заболевания [4]. ЭЭГ-изменения при мигрени неспецифичны. Визуальный ана­лиз ЭЭГ при мигрени позволяет диагностировать аномальную биоэлектриче­скую активность головного мозга в 40% случаев. При этом у пациентов с ми­гренью без ауры патологическая активность выявляется в 17,5% наблюдений [5, 6]. Замедление фонового ритма, генерализованные и фокальные паттерны описаны во время приступа мигрени [7, 8]. Одностороннее снижение актив­ности альфа ритма при мигрени с визуальной аурой установлено в течение 3 дней после приступа [9]. Односторонняя нерегулярная или двусторонняя дельта-активность во время приступов выявляется при базилярной или ге­миплегической мигрени [9]. Спайк-волна или острые волны, регистрируемые в височной области, описаны у пациентов с классической мигренью. Могут встречаться спайк-комплексы в сочетании с высокоамплитудной тета-актив­ностью 4-6 Гц [10].

Математическая обработка электроэнцефалограмм применяется для по­вышения информативности ЭЭГ в оценке функционального состояния голов­ного мозга. Спектральный анализ позволяет оценить состояние различных ритмических составляющих в ЭЭГ и определить их индивидуальную выра­женность [11]. Установлено, что функциональные изменения биоэлектриче­ской активности головного мозга в диапазоне альфа-, дельта-, тета-, бета-волн имеют особенности при очаговых церебральных поражениях сосудистого, травматического, опухолевого генеза [12]. Проведение когерентного анализа уточняет взаимосвязь электрических процессов мозга при оценке степени синхронности частотных диапазонов ЭЭГ между различными отделами коры головного мозга [13]. Поражение структур лимбико-диэнцефального комплек­са, в отличие от других форм очаговой церебральной патологии, вызывает значительно меньший процент локальных изменений в коре и сопровождает­ся преимущественно нарушением общей картины пространственно-времен­ной организации биопотенциалов мозга [14].

**Цель исследования**

Оценить особенности биоэлектрической активности головного мозга у па­циентов с установленной вестибулярной дисфункцией (ВД), ассоциированной с мигренью, на основе спектрального и когерентного анализа ЭЭГ.

**Материалы и методы**

Для выявления жалоб на головокружение у пациентов с мигренью (крите­рии диагностики мигрени согласно МКБ-3, бета-версия, 2013 г.) использован экспресс-опросник головокружения и дневник сопутствующих мигрени сим­птомов. Для объективизации ВД проводилось вестибулярное тестирование методом электронистагмографии (АПК «Статокин», Россия). Для регистрации ЭЭГ использовали 21-канальный цифровой энцефалограф «НейроКМ», про­изводства «НейроСофт», Россия). ЭЭГ выполняли пациентам с установленной ВД, ассоциированной с мигренью, в межприступном периоде в состоянии пассивного бодрствования обследуемого при закрытых глазах с максимально расслабленной мускулатурой. Сравнительный анализ спектра мощности (СМ) всех ритмов ЭЭГ выполнен 26 пациентам с мигрень-ассоциированной вести­булярной дисфункцией в возрасте от 26 до 47 лет (средний возраст) 41,5±7,4 и 26 здоровым лицам в возрасте от 28 до 46 (37,5±19,2) лет.

**Результаты и обсуждение**

Анализ карты экспресс-оценки типа головокружения и дневника сопут­ствующих мигрени симптомов позволил определить наличие у пациентов с мигренью рецидивирующего головокружения и нарушения равновесия (табл. 1, 2).

Таблица 1

Характеристика головокружения и нарушения равновесия по данным экспресс- опросника, n=26, абс., %

|  |  |
| --- | --- |
| **Симптом** | **Доля типа жалоб** |
| Пароксизмы внезапного системного головокружения | 1 (3,3) |
| Пароксизмы системного головокружения при повороте головы | 10 (33,3) |
| Пароксизмы системного головокружения при укладывании | 15 (50,0)\* |
| Несистемное головокружение | 7 (28,0) |
| Вестибуловегетативные жалобы по типу укачивания при поездке в транспорте | 18 (60)\* |

Таблица 2

Характеристика симптомов, сопутствующих головной боли, n=26, абс., %

|  |  |
| --- | --- |
| **Симптомы, предшествующие головной боли** | **Доля типа жалоб** |
| Напряжение мышц шеи | 22 (55,0%)\* |
| Раздражительность | 2 (6,7) |
| Головокружение | 30 (75,0)\* |
| Снижение внимания | 7 (23,0) |
| Сонливость | 18 (60,0)\* |
| Тошнота | 10 (25,0) |
| Усталость | 8 (20) |
| Нарушение равновесия | 19 (47,5)\* |
| Диарея | 10 (25,0) |
| Напряжение мышц шеи | 22 (55,0)\* |
| Непереносимость запахов | 10 (25) |

При анализе жалоб на головокружение установлен высокий удельный вес позиционно зависимого системного головокружения 15 из 26 случаев (57,7%) и укачивания 18 случаев из 26 (69,2%) (р<0,05).

При анализе симптомов, сопутствующих головной боли, установлены веду­щие симптомы, удельный вес которых составил: головокружение в 30 (75,0%), напряжение мышц шеи в 22 (55,0%), нарушения равновесия в 19 (47,5%), сон­ливость в 18 (60,0%) случаях (р<0,05).

При вестибулометрии провокационный нистагм выявлялся при пробе де Клейна в 12 (46,2%) случаях и пробе Дикса-Холлпайка в 20 (76,9%) случаях, что позволило объективизировать латентную ВД в межприступном периоде. Вы­явленная латентная ВД, с одной стороны, может быть вызвана патологической афферентацией триггерных точек в мышцах и фиброзных тканях шеи. Однако

Таблица 3

Сравнительный анализ средней СМ тета-ритма у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, и здоровых лиц, мкВ2, Ме (25%; 75%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Отведение** | **Пациенты с ВД, ассоциированной с мигренью, n=26** | **Здоровые лица, n=26** | **Р** |
| FP1 | 0,64 (0,34; 1,15) | 0,92 (0,41; 2,19) | 0,13 |
| Fp2 | 0,61 (0,29; 1,47) | 0,93 (0,37; 2,20) | 0,21 |
| F3 | 0,49 (0,34; 1,20) | 0,76 (0,40; 1,73) | 0,33 |
| F4 | 0,75 (0,26; 1,15) | 0,75 (0,32; 1,72) | 0,51 |
| Fz | 0,57 (0,34; 1,34) | 0,80 (0,37; 1,87) | 0,42 |
| C3 | 0,53 (0,32; 1,20) | 0,59 (0,33; 1,40) | 0,59 |
| C4 | 0,45 (0,28; 1,16) | 0,67(0,31; 1,26) | 0,46 |
| Cz | 0,62 (0,38; 1,66) | 0,73 (0,40; 1,78) | 0,41 |
| P3 | 0,42 (0,23; 1,46) | 0,63 (0,34; 1,28) | 0,25 |
| P4 | 0,33 (0,22; 1,34) | 0,64 (0,31; 1,35) | 0,24 |
| Pz | 0,42(0,27; 1,53) | 0,70 (0,35; 1,67) | 0,35 |
| O1 | 0,38(1,19; 1,21) | 0,56 (0,31; 1,26) | 0,36 |
| O2 | 0,43 (0,19; 1,20) | 0,71 (0,40; 1,58) | 0,11 |
| F7 | 0,29 (0,20; 1,04) | 0,58 (0,27; 1,38) | 0,12 |
| F8 | 0,28 (0,19; 0,53) | 0,48 (0,21; 1,11) | 0,19 |
| T3 | 0,28(0,16; 0,66) | 0,39 (0,20; 0,97) | 0,13 |
| T4 | 0,20 (0,16; 0,57) | 0,35 (0,20; 0,82) | 0,11 |
| T5 | 0,29 (0,14; 0,62) | 0,34 (0,18; 0,77) | 0,45 |
| T6 | 0,18 (0,12; 0,58) | 0,37 (0,18; 0,78) | 0,09 |

Примечание: сравнение данных между группами по Манну - Уитни.

выявление провокационного нистагма в пробе де Клейна указывает и на со­судистый генез латентной ВД, обусловленный дисциркуляцией в бассейне по­звоночных артерий. Выявление в большом проценте случаев позиционного нистагма при пробе Дикса-Холлпайка может быть обусловлено как дегенера­тивными процессами в периферическом отделе вестибулярного анализатора, так и нейротрансмитерными нарушениями в нем.

По данным спектрального анализа ЭЭГ, в группе пациентов с ВД, ассоци­ированной с мигренью, по сравнению со здоровыми лицами отличий по сред­ней СМ тета-ритма не наблюдалось, p>0,05 (табл. 3).

Анализ средней СМ в диапазоне альфа-ритма у обследуемых пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, и здоровых лиц выявил статистически зна­чимые отличия (табл. 4). Отмечалось снижение исследуемого показателя по всем отведениям у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, по сравне­нию с группой здоровых лиц (p<0,05; p<0,001).

Таблица 4

Сравнительный анализ средней СМ альфа-ритма у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, и здоровых лиц, мкВ2, Ме (25%; 75%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Отведение** | **Пациенты с ВД, ассоциированной с мигренью, n=26** | **Здоровые лица, n=26** | **Р** |
| FP1 | 0,48 (0,12; 2,86) | 1,05 (0,67; 2,05) | 0,003 |
| Fp2 | 0,52 (0,11; 3,37) | 1,09 (0,69; 1,85) | 0,011 |
| F3 | 0,52 (0,12; 4,99) | 1,05 (0,78; 2,26) | 0,009 |
| F4 | 0,57 (0,09; 3,37) | 1,05 (0,77; 2,08) | 0,004 |
| Fz | 0,52 (0,11; 4,43) | 1,08 (0,45; 36,54) | 0,004 |
| C3 | 0,51 (0,12; 5,68) | 1,29 (0,89; 2,73) | 0,003 |
| C4 | 0,51 (0,07; 4,97) | 1,21 (0,89; 2,49) | 0,003 |
| Cz | 0,64 (0,11; 5,66) | 1,47 (0,85; 2,40) | 0,002 |
| P3 | 0,64 (0,10; 17,36) | 1,71 (1,02; 2,94) | 0,001 |
| P4 | 0,54 (0,10; 13,68) | 1,95 (1,29; 4,39) | 0,004 |
| Pz | 0,75 (0,08; 15,54) | 1,98 (1,14; 4,44) | 0,002 |
| O1 | 0,91 (0,10; 17,78) | 2,1 (1,35; 5,35) | 0,001 |
| O2 | 1,01 (0,14; 17,80) | 4,42 (0,43; 51,87) | 0,0009 |
| F7 | 0,28 (0,07; 5,43) | 2,65 (1,64; 7,85) | 0,002 |
| F8 | 0,27 (0,08; 2,15) | 3,28 (1,92; 8,66) | 0,0007 |
| T3 | 0,25 (0,06; 1,70) | 0,62 (0,52; 1,46) | 0,0003 |
| T4 | 0,27 (0,05; 1,39) | 0,71 (0,50; 1,33) | 0,0002 |
| T5 | 0,29 (0,06; 1,99) | 0,66 (0,51; 1,09) | 0,001 |
| T6 | 0,27 (0,04; 2,37) | 0,65 (0,47; 1,19) | 0,0005 |

Оценка средней СМ в диапазонах бета-1- и бета-2-ритмов выявила сниже­ние показателей в группе пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, по сравнению со здоровыми лицами соответственно (табл. 5 и табл. 6). При этом в диапазоне бета-1-ритма отчетливое снижение средней СМ наблюдалось в височно-теменном отведении справа (Т6, P4), теменном (Pz) и затылочных (O1, O2) отведениях билатерально при тенденции в центральных (Cz) с акцентом на правые (C4), теменном слева (Р3) и височных (Т4, Т5) отведениях билатерально.

В диапазоне бета-2-ритма средняя СМ снижалась в группе пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, по сравнению со здоровыми лицами в лобных (F3, F4, F8, Fz), височных (T5, T4, T6), центральных (C3, C4, Cz) отведениях с от­четливым снижением в теменных (P3, P4, Pz) и затылочных (O1, O2) отведениях обоих полушарий головного мозга при тенденции в левом височном отведе­нии (Т3).

Таблица 5

Сравнительный анализ средней СМ бета-1-ритма у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, и здоровых лиц, мкВ2, Ме (25%; 75%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Отведение** | **Пациенты с ВД, ассоциированной с мигренью, n=26** | **Здоровые лица, n=26** | **Р** |
| FP1 | 0,14 (0,08; 0,20) | 0,17 (0,08; 0,34) | 0,26 |
| Fp2 | 0,13 (0,08; 0,21) | 0,19 (0,08; 0,31) | 0,33 |
| F3 | 0,15 (0,07; 0,20) | 0,16 (0,10; 0,34) | 0,27 |
| F4 | 0,13 (0,08; 0,17) | 0,19 (0,10; 0,32) | 0,15 |
| Fz | 0,14 (0,08; 0,21) | 0,22 (0,10; 0,33) | 0,11 |
| C3 | 0,15 (0,09; 0,20) | 0,18 (0,13; 0,34) | 0,13 |
| C4 | 0,14 (0,09; 0,22) | 0,21 (0,12; 0,35) | 0,07 |
| Cz | 0,15 (0,10; 0,24) | 0,25 (0,12; 0,44) | 0,09 |
| P3 | 0,14(0,09; 0,21) | 0,22 (0,13; 0,43) | 0,046 |
| P4 | 0,14 (0,09; 0,21) | 0,26 (0,13; 0,45) | 0,026 |
| Pz | 0,16 (0,11; 0,29) | 0,29 (0,13; 0,52) | 0,032 |
| O1 | 0,14 (0,09; 0,22) | 0,25 (0,13; 0,50) | 0,033 |
| O2 | 0,17 (0,09; 0,24) | 0,34 (0,13; 0,61) | 0,014 |
| F7 | 0,10 (0,06; 0,16) | 0,12 (0,07; 0,28) | 0,24 |
| F8 | 0,08 (0,05; 0,14) | 0,12 (0,07; 0,23) | 0,23 |
| T3 | 0,09 (0,06; 0,14) | 0,12 (0,07; 0,22) | 0,109 |
| T4 | 0,09 (0,04; 0,11) | 0,10 (0,07; 0,25) | 0,046 |
| T5 | 0,08 (0,06; 0,14) | 0,12 (0,06; 0,27) | 0,057 |
| T6 | 0,08 (0,04; 0,12) | 0,13 (0,08; 0,24) | 0,026 |

Таблица 6

Сравнительный анализ средней СМ бета-2-ритма у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, и здоровых лиц, мкВ2, Ме (25%; 75%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Отведение** | **Пациенты с ВД, ассоциированной с мигренью, n=26** | **Здоровые лица, n=26** | **Р** |
| FP1 | 0,04 (0,03; 0,06) | 0,06 (0,03; 0,12) | 0,09 |
| Fp2 | 0,04 (0,02; 0,06) | 0,07 (0,03; 0,13) | 0,16 |
| F3 | 0,035 (0,03; 0,05) | 0,06 (0,04; 0,12) | 0,026 |
| F4 | 0,035 (0,02; 0,05) | 0,06 (0,04; 0,12) | 0,014 |
| Fz | 0,035 (0,02; 0,05) | 0,06 (0,03; 0,13) | 0,010 |
| C3 | 0,04 (0,03; 0,06) | 0,06 (0,03; 0,13) | 0,018 |
| C4 | 0,03 (0,03; 0,05) | 0,07 (0,04; 0,12) | 0,004 |
| Cz | 0,04 (0,03; 0,05) | 0,07 (0,04; 0,14) | 0,005 |
| P3 | 0,03 (0,02; 0,04) | 0,07 (0,04; 0,14) | 0,001 |
| P4 | 0,04 (0,02; 0,04) | 0,08 (0,04; 0,15) | 0,001 |
| Pz | 0,04 (0,02; 0,05) | 0,09 (0,04; 0,17) | 0,001 |
| O1 | 0,03 (0,02; 0,05) | 0,09 (0,05; 0,17) | 0,0006 |
| O2 | 0,04 (0,02; 0,05) | 0,12 (0,05; 0,21) | 0,0006 |
| F7 | 0,035 (0,02; 0,06) | 0,05 (0,02; 0,12) | 0,122 |
| F8 | 0,03 (0,01; 0,05) | 0,06 (0,02; 0,10) | 0,017 |
| T3 | 0,03 (0,01; 0,05) | 0,04 (0,02; 0,07) | 0,057 |
| T4 | 0,02 (0,01; 0,04) | 0,05 (0,02; 0,10) | 0,012 |
| T5 | 0,025 (0,01; 0,05) | 0,05 (0,03; 0,09) | 0,013 |
| T6 | 0,02 (0,01; 0,04) | 0,06 (0,02; 0,12) | 0,004 |

Таким образом, по данным спектрального анализа ЭЭГ в группе паци­ентов с ВД, ассоциированной с мигренью, по сравнению со здоровыми ли­цами наблюдалось снижение показателей средней СМ в диапазоне альфа-, бета-1- и бета-2-ритмов при отсутствии различий в тета-диапазоне частот (р>0,05).

По данным когерентного анализа основных ритмов ЭЭГ, отмечалось пре­обладание средней мощности в тета-диапазоне частот в левой лобно-цен­тральной области у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, в сравне­нии со здоровыми лицами (р=0,044), табл. 7. Изменений внутриполушарной когерентности не наблюдалось при оценке показателей в альфа-, бета-1-, бе- та-2-диапазонах частот в группе пациентов с мигренью по сравнению с груп­пой здоровых лиц (р>0,05).

Таблица 7

Сравнительный анализ когерентности основных ритмов ЭЭГ у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, и здоровых лиц, мкВ2, Ме (25%; 75%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тета-ритм** | | | |
| **Отведения** | **Пациенты с ВД, ассоциированной с мигренью, n=26** | **Здоровые лица, n=26** | **Р** |
| Fp1 - C3 | 0,99 (0,99; 1,0)\* | 0,82 (0,73;1,0) | 0,044 |
| C3 - O1 | 0,99 (0,99; 1,0) | 0,76 (0,62; 1,0) | 0,12 |
| Fp2 - C4 | 0,99 (0,98; 1,0) | 0,82 (0,67; 1,0) | 0,06 |
| C4 - O2 | 0,99 (0, 98; 1,0) | 0,78 (0, 60; 1,0) | 0,16 |
| Fp1 - T3 | 0,99 (0,99; 1,0) | 0,82 (0,65; 1,0) | 0,06 |
| T3 - O1 | 0,99 (0,99; 1,0) | 0,73 (0,55; 1,0) | 0,15 |
| Fp2 - T4 | 0,99 (0,97; 0,99) | 0,77 (0,64; 1,0) | 0,24 |
| T4 - O2 | 0,99 (0,98; 0,99) | 0,68 (0,49; 1,0) | 0,33 |
| **Альфа-ритм** | | | |
| Fp1 - C3 | 0,99 (0,98; 1,0) | 0,81 (0,73; 1,0) | 0,18 |
| C3 - O1 | 0,99 (0,98; 1,0) | 0,67 (0,51; 1,0) | 0,19 |
| Fp2 - C4 | 0,99 (0,98; 1,0) | 0,78 (0,66; 1,0) | 0,17 |
| C4 - O2 | 0,99 (0, 99; 1,0) | 0,65 (0,54; 1,0) | 0,24 |
| Fp1 - T3 | 0,99 (0,98; 1,0) | 0,75 (0,64; 1,0) | 0,24 |
| T3 - O1 | 0,99 (0,98; 1,0) | 0,61 (0,50; 1,0) | 0,32 |
| Fp2 - T4 | 0,99 (0,97; 0,99) | 0,71 (0,65; 1,0) | 0,29 |
| T4 - O2 | 0,99 (0,98; 0,99) | 0,60 (0,42; 1,0) | 0,20 |
| **Бета-1-ритм** | | | |
| Fp1 - C3 | 0,99 (0,98; 1,0) | 0,84 (0,71; 1,0) | 0,10 |
| C3 - O1 | 0,99 (0,97; 0,99) | 0,72 (0,55; 1,0) | 0,29 |
| Fp2 - C4 | 0,99 (0,98; 1,0) | 0,81 (0,68; 1,0) | 0,15 |
| C4 - O2 | 0,99 (0,98; 0,99) | 0,75 (0,44; 1,0) | 0,38 |
| Fp1 - T3 | 0,98 (0,97; 1,0) | 0,81 (0,63; 1,0) | 0,13 |
| T3 - O1 | 0,98 (0,97; 1,0) | 0,69 (0,50; 1,0) | 0,24 |
| Fp2 - T4 | 0,98 (0,96; 0,99) | 0,78 (0,63; 1,0) | 0,26 |
| T4 - O2 | 0,98 (0,96; 0,99) | 0,69 (0,43; 1,0) | 0,37 |
| **Бета-2-ритм** | | | |
| Fp1 - C3 | 0,95 (0,90; 0,98) | 0,83 (0,67;1,0) | 0,31 |
| C3 - O1 | 0,95 (0,88; 0,97) | 0,80 (0,64; 1,0) | 0,38 |
| Fp2 - C4 | 0,96 (0,87; 0,98) | 0,83(0,67; 1,0) | 0,42 |
| C4 - O2 | 0,94 (0,89; 0,97) | 0,82 (0,55; 1,0) | 0,46 |
| Fp1 - T3 | 0,96 (0,89; 0,98) | 0,80 (0,60; 1,0) | 0,38 |
| T3 - O1 | 0,95 (0,87; 0,98) | 0,78 (0,54; 1,0) | 0,34 |
| Fp2 - T4 | 0,95 (0,84; 0,98) | 0,78 (0,56; 1,0) | 0,47 |
| T4 - O2 | 0,95 (0,84; 0,97) | 0,75 (0,49; 1,0) | 0,43 |

Многие вопросы патофизиологии ВД при мигрени до настоящего времени остаются спорными. Проведенное исследование спонтанной биоэлектриче­ской активности мозга у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, выя­вило характеристики, отражающие особенности работы различных уровней центральной нервной системы у данной категории пациентов. При проведе­нии спектрального анализа ритмов ЭЭГ у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, в межприступном периоде было установлено снижение СМ аль­фа-ритма по всем отведениям по сравнению с группой здоровых лиц (p<0,05; p<0,001). Выявленные функциональные изменения альфа-ритма в группе свидетельствуют о нарушении регуляции в надсегментарных интегративных отделах ЦНС (ядерные структуры продолговатого мозга, гипоталамус, лимби­ческая система) [15]. Снижение показателей средней СМ в диапазоне бета-1- и бета-2-ритмов при отсутствии различий в тета-диапазоне частот (р>0,05) явля­ются отражением функциональных изменений активирующей ретикуло-кор- тикальной системы у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью.

При проведении когерентного анализа у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, также выявлены отличия по сравнению с результатами ранее про­водимых исследований при мигрени без ВД. Ранее были выявлены изменения в диапазоне доминирующего альфа-ритма, которые имели разнонаправленную выраженность и колебались в широких пределах (от 0 до 0,9) [16]. Исследова­ния показали, что у пациентов с мигренью без ауры в межприступном периоде и во время приступа регистрируются более низкие показатели мощности и ко­герентности ЭЭГ, чем у здоровых лиц. В межприступном периоде ослабленные связи наблюдались в лобной и центрально-затылочной сетях и усиление связей в лобно-затылочной сети. Во время приступа более низкие значения когерент­ности выявлены в дельта-, тета- и бета-полосах по сравнению с пациентами в предприступном периоде. В постприступном периоде установлены более вы­сокие показатели когерентности в дельта- и тета-диапазонах в центрально-за­тылочной сети по сравнению с показателями во время приступа [18]. Повыше­ние всех показателей межполушарной когерентности при мигрени без ВД по сравнению со здоровыми лицами отмечалось в другом исследовании [17].

Установленное в нашем исследовании повышение внутриполушарной когерентности в тета-диапазоне частот указывает на региональное усиление связей в лобно-центральных сетях левого полушария головного мозга, что мо­жет свидетельствовать о формировании локальных функциональных измене­ний в этой зоне у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью.

**Заключение**

Применение спектрального и когерентного анализа ЭЭГ у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, позволило уточнить количественные характе­ристики описанных изменений, определить основные тенденции в изменении биоэлектрической активности, которые в сочетании с вестибулометрически- ми показателями ВД у пациентов с мигренью позволяют приблизиться к пони­манию нейрофизиологических аспектов мигрени с ВД.

**Литература**

1. Weiller C., May A., Limmroth V. et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks// Nat Me. - 1995. - №1. - Р. 658.
2. Leao, AAP. Pial circulation and spreading depression activity in cerebral cortex// J. Neurophysiol. - 1944. - № 7. - Р. 391.
3. Kirkim G., Mutlu B., Olgun Y.,Tanriverdizade T., Keskinoglu P., Guneri E.A., Akdal G. Comparison of Audiological Findings in Patients with Vestibular Migraine and Migraine// Arch Otorhinolaryngol. - 2017. - №55(4). - Рр.158-161.
4. Fowle, A.J. Uses and abuses of the EEG in epilepsy // Epilepsia. - 2000. - Vol. 41. - № 3. - Р. 10-18.
5. Hamad M. S. et al. EEG Changes in Patients with Migraine// The IR. Post. Med. J. - 2014. - Vol.13. - № 2. - P. 156-160.
6. Sand T. EEG in migraine: a review of the literature // Funct Neurol. 1991. - № 6 (1). Р. 7-22.
7. Genco., de Tommaso M., Prudenzano A.M., Savarese M., Puca F.M. EEG features in juvenile migraine: topographic analysis of spontaneous and visual evoked brain electrical activity: a comparison with adult migraine// Cephalalgia. - 1994. - № 14. - Р. 41-46.
8. Seri S., Cerquiglini A., Guidetti V., Seri S. Computerized EEG topographie in childhood migraine between and during attacks// Cephalalgia. - 1993. - № 13. - Р. 53-56.
9. Jacome D.E. EEG features in basilar artery migraine//Headache. - 1987. - 27. - Р. 80-88.
10. Welch K.M., D’Andrea G., Tepley N., Barkley G., Ramadan N.M. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability// Neurol Clin. - 1990. - № 8. - Р. 817-828.
11. Русинов В.С. и др Биопотенциалы мозга человека. Математически анализ// Москва. - Медицина. - 1987. - 254 с.
12. Рудницкий, А.Б. Сравнительный анализ структурных изменений и функци­ональных характеристик головного мозга при очаговых поражениях: Ав- тореф. дис., канд. мед. наук// Санкт-Петербург. - 2008. - 25 с.
13. Nunez P.L. et al. EEG cogerency. I: Statistics, reference electrode, volum conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales // Electroencephalography and Clin. Neurophysiology. - 1997. - Vol. 103. - № 5. - P. 499-515.
14. Болдырева, Г.Н. Электрическая активность мозга при поражении диэнце­фальных и лимбических структур / Г.Н. Болдырева. - М.: Наука. - 2000. - 181 с.
15. Тсермиду М.С., Журова О.В., Хрипунова А.А. Современные подходы к элек­троэнцефалографической диагностики мигрени //Новая наука: Современ­ное состояние и пути развития. - 2017. - Том 3. - № 3. - С. 44-46.
16. Курданова М.Х., Бесланеев И.А., Курданова М.Х., Батырбекова Л.М. Систем­ный анализ показателей альфа-ритма головного мозга и гемодинамики у больных с артериальной гипертонией// Международный журнал приклад­ных и фундаментальных исследований. - 2017. - № 9. - С. 63-68.
17. T. Koeda, T. Takeshima, M. Matsumoto et al. Low Interhemispheric and High Intrahemispheric EEG Coherence in Migraine /https: //doi.org/10.1046/j.1526- 4610.1999.3904280.x.
18. Bjork M.H. Interictal quantitative EEG in migraine: a blinded controlled study. J Headache Pain. - 2009. - Vol. 10, № 5. - Р. 331-9.

УДК 616.832.522:616.8-009.85-092.001.3

Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.

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

Клинический полиморфизм БДН: анализ жалоб, первичных симптомов и функционального состояния пациентов

Резюме

Болезни двигательного нейрона (БДН) - группа нейродегенеративных за­болеваний с преимущественным поражением центральных и/или перифери­ческих мотонейронов, кортикоспинальных трактов со сходными клинически­ми проявлениями.

**Цель исследования:** проведение анализа жалоб, первичных симптомов и функционального состояния пациентов с БДН для выявления особенностей дебюта заболевания, клинической картины и течения с целью уточнения кли­нического полиморфизма и улучшения диагностики.

**Материалы и методы:** первичное исследование на момент включения в исследование по шкале нарушений функций ALSFRSR было проведено 432 пациентам, из них 209 (48,38%) мужчинам и 223 (51,62%) женщинам. Среди

БДН самой частой формой был боковой амиотрофический склероз (БАС) - 379 (91,67%) человек, прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП) - 36 (8,3%), первичный боковой склероз - 10 (2,3%) человек, прогрессирующая мышеч­ная атрофия - 7 (1,62%) случаев. Общепринято при проведении исследований при БДН применять модифицированную шкалу нарушений функции при БАС (ALSFRSR - Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised).

**Результаты:** В спектре жалоб пациентов с БДН на момент установки ди­агноза преобладают моторные жалобы. Жалобы на затруднения речи, глота­ния, изменения звучности голоса и сиалорею значимо чаще определяются при ПБП. Немоторные жалобы: нарушения памяти, внимания, боль выявлены только у пациентов с БАС, что обусловлено наибольшей системностью пора­жения по сравнению с другими формами. Чаще болезнь начиналась как шей­но-грудной дебют - 156 (37,77%), далее по убыванию: бульбарный дебют - 127 (30,75%), пояснично-крестцовый - 114 (27,60%), высокий у 16 (3,87%) па­циентов. Выявлено обращение пациентов в достаточно развернутой стадии болезни. При анализе исходных функциональных возможностей по шкале ALSFRSR выявлены умеренные и выраженные нарушения в двигательной сфере (бульбарные функции, письмо и самообслуживание, перемещение), Ме составила 40 [36; 44] баллов из 48 возможных. Выявлена большая тяжесть бульбарных нарушений у пациентов старших возрастных групп (U, p=0,0007) и у женщин (U, р=0,000). Наиболее часто быстрый тип прогрессирования БДН наблюдается на начальных этапах болезни с дальнейшим замедлением темпа (Х2, p=0,0000).

**Введение**

Болезни двигательного нейрона (БДН) - сборное понятие, которое объе­диняет группу нейродегенеративных заболеваний с преимущественным по­ражением центральных и/или периферических мотонейронов, кортикоспи­нальных трактов со сходными клиническими проявлениями в виде прогрес­сирующей слабости скелетной и/или бульбарной мускулатуры, развивающи­мися мышечными атрофиями, инвалидизацией пациентов.

Среди разных форм БМН удельный вес бокового амиотрофического скле­роза (БАС) достигает более 80%, поэтому часто термин БМН используется как синоним БАС. Классическим БАС называют форму с относительно равномер­ным поражением центрального и периферического мотонейронов, неуклон­но прогрессирующим течением, нарастающими мышечной слабостью, буль­барной дисфункцией и дыхательными нарушениями. Кроме БАС наиболее значимыми представителями БМН являются:

* прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА) (болезнь Арана-Дюшенна), при которой вовлекаются преимущественно периферические мотонейро­ны спинного мозга и формируются вялые парезы и параличи без вовлечения проводящих путей и центральных мотонейронов на всем протяжении бо­лезни, удельный вес составляет 8%;
* первичный боковой склероз (ПБС) - редкая форма (до 2%) с преимуще­ственным поражением центральных мотонейронов головного мозга и развитием когнитивных, псевдобульбарных нарушений, пирамидных спа­стических парезов;
* прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП) (10%) - заболевание с пре­имущественным поражением двигательных ядер черепных нервов, когда наблюдаются прогрессирующие бульбарные нарушения (Завалишин И.А., 2009, Скворцова В.И., 2004, Andersen E.M., 2005).

В клинической картине ведущими симптомами являются нарастающие па­раличи и парезы, мышечные атрофии, которые появляются чаще в дистальных отделах рук или ног, асимметрично, с последующей генерализацией процесса. По мере прогрессирования у пациентов нарастают изменения звучности го­лоса, поперхивания, затруднение речи, глотания. Бульбарные нарушения ве­дут к затруднению приема пищи, риску развития аспирационных осложнений, пациенты начинают недоедать вследствие трудностей при глотании, удержа­нии головы, что нередко является причиной развития БАС-ассоциированной кахексии. Дыхательные нарушения возникают в результате пареза и атрофии диафрагмы и вспомогательной дыхательной мускулатуры либо дегенерации дыхательного центра продолговатого мозга.

Прогрессирующее течение этой группы болезней, начало в трудоспособном возрасте, резкое ухудшение качества жизни пациентов, неизбежное присоеди­нение нарушений дыхания, глотания с развитием ургентных ситуаций являются серьезными основаниями для рассмотрения этой нозологии среди наиболее актуальных и социально значимых проблем современной неврологии.

**Цель исследования**

Проведение анализа жалоб, первичных симптомов и функционального со­стояния пациентов с БДН для выявления особенностей дебюта заболевания, клинической картины и течения с целью уточнения клинического полимор­физма и улучшения диагностики.

**Материалы и методы**

Первичное исследование на момент включения в исследование по шка­ле нарушений функций ALSFRSR было проведено 432 пациентам, из них 209 (48,38%) мужчинам и 223 (51,62%) женщинам. Группы были сопоставимы по возрасту на момент включения в исследование: у мужчин возраст был 59 [51; 65] лет и у женщин - 59[54; 67] лет (U, p=0,238), продолжительность болезни до исследования - 12 [8; 20,5] мес. и 12 [7; 20] мес. соответственно (U, p=0,989). Медиана возраста начала заболевания по группе составила 57 [51; 64] лет, что приходится также на трудоспособный возраст.

Среди БДН самой частой формой был боковой амиотрофический склероз (БАС) - 379 (91,67%) человек, из них БАС-деменция - 2 пациента, БАС-паркин- сонизм - 2 случая, прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП) - 36 (8,3%), первичный боковой склероз - 10 (2,3%) человек, прогрессирующая мышеч­ная атрофия - 7 (1,62%) случаев. У пациентов с БАС самым частым дебютом был шейно-грудной, который выявлен у 169 (39,12%) пациентов, далее по убыванию: бульбарный - 130 (30,09%), пояснично-крестцовый - 115 (26,62%), высокий - у 18 (4,17%) пациентов. При сравнении распределения пациентов по полу женщины чаще страдали бульбарной формой, а мужчины - пояснич­но-крестцовой и высокой. Различия между мужчинами и женщинами по фор­мам БАС статистически значимы (по критерию х2, р=0,005).

Общепринято при проведении исследований при БДН применять моди­фицированную шкалу нарушений функции при БАС (ALSFRSR - Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised) для оценки речи, саливации, глотания, письма, приема пищи и использования посуды, одевания и гигиены, поворотов в постели, ходьбы, подъема по лестнице, дыхания, ортопноэ, ре­спираторной недостаточности пациентов.

**Результаты и обсуждение**

**Анализ жалоб пациентов с БДН.** Результаты анализа жалоб пациентов с БДН представлены в табл. 1. В силу редкой встречаемости ПБС и ПМА число пациентов в проведенном исследовании было мало (10 чел. и 7 чел. соответ­ственно), и статистического анализа частоты жалоб не проводилось в силу ма­лочисленности групп.

Самой частой жалобой у пациентов с БДН ожидаемо была мышечная сла­бость - у 79,4 [75,2-83] на 100 пациентов, причем чаще слабость носила рас­пространенный характер с вовлечением верхних и нижних конечностей - 34,7 [30,3-39,4] на 100 пациентов или с вовлечением только рук - 28,5 [24,3-33] на 100 пациентов, что отражает обращение пациентов в достаточно развернутой стадии болезни и более частый шейно-грудной дебют. Распространенная сла­бость (в руках и ногах) отмечалась при ПБС у 5 (50%) человек как клиническое проявление вовлечения в патологический процесс кортикоспинальных трак­тов с генерализованным изменением мышечного тонуса по центральному типу и формированием парезов.

Жалобы на замедление речи, затруднения при разговоре из-за сложности выговаривания слов, нарушения глотания, поперхивания, изменение звучности голоса и гнусавость, слюнотечение мы относили к бульбарным нарушениям для возможности их последующего анализа. Описанные жалобы встречались у боль­шей половины пациентов с БДН - 55,1 [50,3-59,8] на 100 пациентов. Выявлено значимое преобладание данных жалоб при ПБП - 100 [88-100] на 100 пациентов по сравнению с пациентами с БАС - 51,7 [46,6-56,8]. Самой частой жалобой из

Таблица 1

Частота и характер жалоб пациентов с БДН

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Жалобы** |  | **БАС (n=379)** | **ПБП (n=36)** | **ПБС (n=10)** | **ПМА (n=7)** | **Всего (n=432)** |
| **Мышечная слабость** | **абс. ч.** | **326** | **5** | **8** | **4** | **343** |
| **на 100 пац.** | **86 [82-89,3]** | **13,9\* [0,5-30,3]** | **-** | **-** | **79,4 [75,2-83]** |
| Слабость конеч­ностей | абс. ч. | 142 | 1 | 5 | 2 | 150 |
| на 100 пац. | 37,5 [32,6-42,6] | 2,8\* [0,2-16,2] | - | - | 34,7 [30,3-39,4] |
| Слабость рук (одной/двух) | абс. ч. | 121 | 1 | 1 | 0 | 123 |
| на 100 пац. | 31,9 [27,3-36,9] | 2,8\* [0,2-16,2] | - | - | 28,5 [24,3-33] |
| Слабость ног (одной/двух) | абс. ч. | 73 | 1 | 0 | 2 | 76 |
| на 100 пац. | 19,3 [15,5-23,7] | 2,8 [0,2-16,2] | - | - | 17,6 [14,2-21,6] |
| Слабость туло­вища | абс. ч. | 11 | 0 | 1 | 0 | 12 |
| на 100 пац. | 2,9 [1,5-5,3] | 0 [0-12] | - | - | 2,8 [1,5-4,9] |
| **Бульбарные нарушения** | **абс. ч.** | **196** | **36** | **5** | **1** | **238** |
| **на 100 пац.** | **51,7 [46,6-56,8]** | **100\* [88-100]** | **-** | **-** | **55,1 [50,3-59,8]** |
| Дизартрия | абс. ч. | 188 | 36 | 5 | 0 | 229 |
| на 100 пац. | 49,6 [44,5—54,7] | 100\* [88-100] | - | - | 53 [9,4-15,8] |
| Дисфагия | абс. ч. | 95 | 30 | 3 | 0 | 128 |
| на 100 пац. | 25,1 [20,8-29,8] | 83,3\* [66,5-93] | - | - | 29,6 [25,4-34,2] |
| Дисфония | абс. ч. | 28 | 8 | 1 | 1 | 38 |
| на 100 пац. | 7,4 [5-10,6] | 22,2\* [10,7-39,6] | - | - | 8,8 [6,4-12] |
| Сиалорея | абс. ч. | 14 | 10 | 0 | 0 | 24 |
| на 100 пац. | 3,7 [2,1-6,3] | 27,8\* [14,8-45,4] | - | - | 5,6 [3,7-8,3] |
| **Фасцикуляции** | **абс. ч.** | **64** | **2** | **1** | **4** | **71** |
| **на 100 пац.** | **16,9 [13,3-21,1]** | **5,6 [0,9-20]** | **-** | **-** | **16,4 [13,1-20,4]** |
| Нарушения дыхания | абс. ч. | 33 | 2 | - | 1 | 36 |
| на 100 пац. | 8,7 [6,2-12,1] | 5,6 [0,9-20] | - | - | 8,3 [6-11,4] |

Окончание таблицы 1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Жалобы** |  | **БАС (n=379)** | **ПБП (n=36)** | **ПБС (n=10)** | **ПМА (n=7)** | **Всего (n=432)** |
| Скованность | абс. ч. | 12 | 0 | 4 | - | 16 |
| на 100 пац. | 3,2 [1,7-5,6] | 0 [0-12] | - | - | 3,7 [0,2-6,1] |
| Утомляемость | абс. ч. | 15 | - | - | 1 | 16 |
| на 100 пац. | 4 [2,3-6,6] | 0 [0-12] | - | - | 3,7 [0,2-6,1] |
| Боль | абс. ч. | 12 | - | - | - | 12 |
| на 100 пац. | 3,2  [1,7-5,6] | 0 [0-12] | - | - | 2,8  [1,5-4,9] |
| Нарушения па­мяти, внимания | абс. ч. | 7 | - | - | - | 7 |
| на 100 пац. | 1,8  [0,8-3,9] | 0 [0-12] | - | - | 1,6  [0,7-3,5] |
| Судороги | абс. ч. | 6 | - | - | - | 6 |
| на 100 пац. | 1,6  [0,6-35,8] | 0 [0-12] | - | - | 1,4 [0,6-3,1] |

Примечание: \* - различия между БАС и ПБП статистически значимы (по критерию х2 с поправкой Бонферрони, р<0,017).

бульбарных нарушений является дизартрия, которая встречается у 53 [9,4-15,8] на 100 пациентов. При ПБП дизартрия и дисфагия встречаются значимо чаще (100 [88-100] и 29,6 [25,4-34,2] соответственно на 100 пациентов), чем при БАС: в 49,6 [44,5-54,7] и 25,1 [20,8-29,8] на 100 пациентов. Сиалорея встречается при ПБП почти в 7 раз чаще - 27,8 [14,8-45,4], чем при БАС - 3,7 [2,1-6,3] на 100 паци­ентов. Бульбарные нарушения также характерны и для ПБС - у 5 (50%) человек.

Фасцикуляции встречались у 16,4 [13,1-20,4] на 100 пациентов, чаще при БАС - 16,9 [13,3-21,1], в 2 раза реже при ПБП - 5,6 [0,9-20].

Менее типичные жалобы были объединены в группу «прочие», к ним были отнесены жалобы на нарушения памяти, внимания; скованность, нарушение дыхания, судороги, боль, утомляемость. Наибольшее количество подобных жалоб было у пациентов с БАС, значительно реже при ПБП, ПБС, ПМА. Самой частой жалобой из данной группы были нарушения дыхания - 8,3 [6-11,4] на 100 пациентов, преимущественно при БАС - 8,7 [6,2-12,1] и при ПБП - 5,6 [0,9-20] на 100 пациентов. Скованность отмечена только при БАС и ПБС, что обусловлено повышением мышечного тонуса по центральному типу при во­влечении проводящих кортикоспинальных путей. Утомляемость, боль и судо­роги отмечали только пациенты с БАС, что может быть связано с клиническим своеобразием болезни и постепенным формированием контрактур.

**Анализ первичных симптомов БДН.** Анализируя анамнез развития болезни, мы выделили первичные симптомы БДН, которые представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота и характер первичных симптомов пациентов с БДН

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Симптомы** |  | **БАС (n=379)** | **ПБП (n=36)** | **ПБС (n=10)** | **ПМА (n=7)** | **Всего (n=432)** |
| **Мышечная слабость** | **абс. ч.** | **250** | **11** | **5** | **4** | **270** |
| **на 100 пац.** | **57,9 [53,2-65,5]** | **30,6 [16,9-48,3]** | **-** | **-** | **62,5 [57,7-67]** |
| Слабость конечностей | абс. ч. | 25 | - | - | - | 25 |
|  | на 100 пац. | 6,6  [4,4-9,7] | 0 [0-12] | - | - | 5,8 [3,9-8,5] |
| Слабость рук (одной/двух) | абс. ч. | 106 | 8 | - | 3 | 117 |
| на 100 пац. | 27,9 [23,6-32,8] | 22,2 [10,7-39,6] | - | - | 27,1 [23-31,6] |
| Слабость ног (одной/двух) | абс. ч. | 110 | 5 | 5 | 4 | 124 |
| на 100 пац. | 29,0 [245-33,9] | 13,9 [532-30,3] | - | - | 28,7 [24,6-33,3] |
| Слабость туловища | абс. ч. | 5 | - | - | - | 5 |
| на 100 пац. | 1,3 [0,5-3,2] | 0 [0-12] | - | - | 1,2 [0,4-2,8] |
| **Бульбар­ные нару­шения** | **абс. ч.** | **103** | **36** | **3** | **-** | **142** |
| **на 100 пац.** | **27,2 [22,8-32]** | **100\* [88-100]** | **-** | **-** | **32,9 [28,5-37,6]** |
| Дизартрия | абс. ч. | 99 | 33 | 3 | - | 135 |
| на100 пац. | 26,1 [21,8-30,9] | 91,7\* [76,4-97,8] | - | - | 31,3 [27-35,9] |
| Дисфагия | абс. ч. | 11 | 7 | - | - | 18 |
| на 100 пац. | 2,9 [15,3-52,8] | 19,4 [0,9-36,6] | - | - | 4,2 [2,6-6,6] |
| Дисфония | абс. ч. | 5 | 3 | - | - | 8 |
| на 100 пац. | 1,3 [0,5-3,2] | 8,3 [2,2-23,6] | - | - | 1,9 [0,9-3,8] |
| Сиалорея | абс. ч. | 2 | 1 | - | - | 3 |
| на 100 пац. | 0,5  [0,1-2,1] | 2,8 [0,1-16,2] | - | - | 0,7 [0,2-2,2] |

Окончание таблицы 2

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Симптомы** |  | **БАС (n=379)** | **ПБП (n=36)** | **ПБС (n=10)** | **ПМА (n=7)** | **Всего (n=432)** |
| **Фасцикуля- ции** | **абс. ч.** | **21** | **—** | **—** | **2** | **23** |
| **на 100 пац.** | **5,5[3,5-8,5]** | **0[0-12]** | **—** | **—** | **5,3 [3,5-7,8]** |
| Нарушения дыхания | абс. ч. | 34 | 1 | - | 1 | 36 |
| на 100 пац. | 8,9 [6,4-12,4] | 2,8 [0,1-16,2] | - | - | 8,3 [6,0-11,4] |
| Боль | абс. ч. | 11 | - | 1 | - | 12 |
| на 100 пац. | 2,9 [1,5-5,6] | 0 [0-12] | - | - | 2,8 [1,5-4,9] |
| Похудание | абс. ч. | 8 | - | - | - | 8 |
| на 100 пац. | 2,1 [1-4,3] | 0 [0-12] | - | - | 1,9 [0,9-3,8] |
| Судороги | абс. ч. | 4 | - | - | 1 | 5 |
| на 100 пац. | 1,1  [0,3-2,9] | 0 [0-12] | - | - | 1,2 [0,4-2,8] |
| Утомляе­мость | абс. ч. | 3 | - | 1 | - | 4 |
| на 100 пац. | 0,8 [0,2-2,5] | 0 [0-12] | - | - | 0,9 [0,3-2,5] |
| Нарушения ВНД | абс. ч. | 2 | - | - | - | 2 |
| на 100 пац. | 0,5  [0,1-2,1] | 0 [0-12] | - | - | 0,5 [0,1-1,8] |

Примечание: \* - различия между БАС и ПБП статистически значимы (по критерию х2 с поправкой Бонферрони, р<0,017).

Чаще болезнь начиналась с мышечной слабости - 62,5 [57,7-67] на 100 па­циентов. Дебют симптомов только в ноге отмечен у 28,7 [24,6-33,3], в руке - 27,1 [23-31,6], незначительное преобладание начала БДН с вовлечением ноги связано с убедительно заметным пациентом дефектом функциональной ак­тивности, в частности ходьбы, который может быть обусловлен как паретиче­скими, так и тоническими нарушениями. Среди форм БДН мышечная слабость встречалась при всех формах, но наиболее часто при БАС.

Бульбарные нарушения, как дебют заболевания, установлены у 32,9 [28,5­37,6] на 100 пациентов. По частоте среди форм БДН значимое большинство у пациентов с ПБП 100 [88-100] по сравнению с БАС - 27,2 [22,8-32]. Основным проявлением бульбарных нарушений при обеих формах была дизартрия, кото­рая встречалась чаще при ПБП - 91,7 [76,4-97,8], чем при БАС - 26,1 [21,8-30,9].

Фасцикуляции как первый признак болезни, опережавший другую клини­ческую симптоматику, выявлены только у 5,3 [3,5-7,8] на 100 пациентов.

Начало заболевания с дыхательных нарушений было у 34 пациентов с БАС, что соответствует 8,9 [6,4-12,4] на 100 пациентов и при ПБП - в 1случае (2,8 [0,1-16,2] на 100 пациентов).

Немоторные симптомы в виде боли как первые признаки болезни были отмечены при БАС и ПБС, что, вероятно, обусловлено центральными механиз­мами. Дебют со снижения массы тела отмечен у 8 пациентов с БАС - 2,1 [1-4,3] на 100 пациентов. Начало с нарушений психики и когнитивных функций от­мечено у 2 человек с БАС - 0,5 [0,1-2,1], у которых впоследствии установлена БАС-деменция.

Таким образом, первыми симптомами БДН чаще бывают моторные нару­шения в виде слабости в конечности (руке, ноге), реже туловище. Бульбарные нарушения характерны для ПБП и БАС с ведущим симптомом дизартрией. Из немоторных симптомов начала болезни установлены боль, похудание, нару­шение когнитивных функций, что может также указывать на мультисистем­ность поражения при БДН.

**Оценка функциональных возможностей по шкале ALSFRSR у пациен­тов с БДН.** Медиана функциональных возможностей по шкале ALSFRSR у па­циентов с БДН на момент включения в исследование и постановки диагноза составила 40 [36; 44] балла (min/max - 10/48 баллов) из 48 возможных, что со­ответствовало умеренным и выраженным нарушениям в двигательной сфере. Оценка бульбарных функций по ALSFRSR включает оценку речи, глотания и саливации и в норме у здоровых составляет 12 баллов, медиана пациентов основной группы была ниже и составила 10 [9; 12] баллов, за счет замедле­ния речи и поперхивания. Также снижение функциональных возможностей отмечено в части ALSFRSR по письму и самообслуживанию - 12 [10; 14] баллов против 16 баллов в норме за счет замедления письма, неуверенного приема пищи, одевания, требующего дополнительных усилий, и неловкого манипули­рования постельными принадлежностями и поворотов в постели. Установле­но ограничение функций перемещения: ходьбы и подъема по лестнице до 6 [5; 8] баллов против 8 баллов в норме. При анализе дыхательной функции Ме соответствовала нормальным значениям и составила 12 [12; 12] баллов, min - 4 балла, max - 12 баллов.

При оценке тяжести состояния по ALSFRSR с учетом пола установлено, что большинство пациентов имели 40 баллов и выше из 48 возможных - 227 че­ловек (54,96%), из них мужчин (116 (59,18%)) и женщин (111 (51,15%)). Выра­женные нарушения и снижение с 39 до 32 баллов установлены у 146 (35,35%) пациентов: 61 (31,12%) мужчины и 85 (39,17%) женщин. Резко выраженные ограничения функций (менее 32 баллов) были в 40 (9,69%) случаях: у 19 (9,69%) мужчин и 21 (9,68%) женщины. Полученные данные указывают, что значитель­ное число пациентов (45,04%) на момент постановки диагноза имеют выра­женные и резко выраженные нарушения, что обусловлено тяжестью и про­грессированием болезни, а также поздней диагностикой болезни.

Данные оценки по шкале ALSFRSR функциональных возможностей пациен­тов при разных формах дебюта БДН представлены в табл. 3. Значимых разли­чий по общему баллу шкалы ALSFRSR при разных дебютах болезни у всей груп­пы пациентов по критерию Краскела-Уоллиса не установлено (H, p=0,0500).

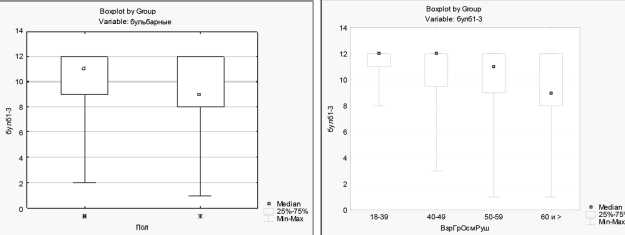
При анализе шкалы ALSFRSR по отдельным двигательным нарушениям у пациентов с различными формами болезни установлены значимые отли­чия по бульбарным нарушениям (H, p<0,001), письму и самообслуживанию (H, p<0,001), перемещению (H, p<0,001). Выявлены статистически значи­мые различия между бульбарной и шейно-грудной (U, p<0,001), бульбар­ной и пояснично-крестцовой (U, p<0,001), высокой и пояснично-крестцовой (U, р<0,001) формами дебюта (рис. 2б), что отражает наибольшую тяжесть данных клинических проявлений у пациентов с бульбарным началом. Оцен­ка функций письма и самообслуживания, а также функций перемещения при попарных сравнениях пациентов с разными формами дебюта показала нали­чие статистически значимых различий между бульбарной и шейно-грудной (U, p<0,001), бульбарной и пояснично-крестцовой, шейно-грудной и пояснич­но-крестцовой (U, p< 0,001) формами дебюта. Между высокой - шейно-груд­ной формами дебюта установлены различия по функции письма и самообслу­живания (U, p=0,001), а между высокой и пояснично-крестцовой формами - по функции перемещения (U, p=0,003).

Полученные данные доказывают преимущественную тяжесть функцио­нального дефицита при одноименных дебютах болезни: наибольшие проявле­ния бульбарных нарушений установлены при бульбарной форме (U, p<0,001),

Таблица 3

Оценка функциональных возможностей пациентов при разных формах дебюта БДН по шкале ALSFRSR

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Функции** | **б (n=127)** | **шг (n=156)** | **пк (n=114)** | **в (n=16)** |
| **Me [Q1; Q3]** | **Me [Q1; Q3]** | **Me [Q1; Q3]** | **Me [Q1; Q3]** |
| ALSFRSR, итоговый балл | 41[36; 44] | 39 [36; 43] | 41 [37; 44] | 42 [36; 45] |
| Бульбарные нарушения | 9 [7; 9] | 12 [9; 12] | 12 [11; 12] | 9 [9; 11] |
| Письмо и самообслуживание | 14 [12; 16] | 11 [8; 12] | 13 [12; 14] | 14 [11; 16] |
| Перемещение | 8 [6; 8] | 6 [6; 8] | 5 [3; 6] | 6,5 [4; 8] |
| Дыхательные нарушения | 12 [12; 12] | 12 [11; 12] | 12 [12; 12] | 12 [12; 12] |



**Рис. 1. Оценка бульбарной функции Рис. 2. Оценка бульбарных нарушений**

**по шкале ALSFRSR у мужчин и женщин по ALSFRSR в зависимости от возраста с БДН пациентов с БДН**

затруднения письма и самообслуживания - при шейно-грудной (U, p<0,001), перемещения - при пояснично-крестцовой формах (U, p=0,003).

Установлены значимые различия между мужчинами и женщинами при оценке функции бульбарной мускулатуры, характеризующие более тяжелые бульбарные нарушения у женщин - 9 [8; 12] баллов по сравнению с мужчи­нами - 11 [9; 12] баллов (U, р=0,000) (рис. 1). При более подробном анализе отмечено ухудшение у женщин по всем составляющим, формирующим общую оценку по функции: речи - 3 [3; 4] баллов (U, р=0,0001); глотания - 3 [3; 4] бал­лов, (U, р=0,0002); саливации - 4 [3; 4] баллов по сравнению с мужчинами, у которых медианы данных функций были 4 [3; 4] баллов, (U, р=0,0007).

При анализе функциональных возможностей пациентов по итоговой ALSFRSR в зависимости от возраста установлены статистически значимые раз­личия между возрастными группами 40-49 лет и 70 лет и более (U, р=0,003), то есть исходно более пожилые пациенты имеют большую тяжесть болезни. При анализе бульбарных нарушений среди разных возрастных групп были выяв­лены более тяжелые бульбарные нарушения у пациентов старших возрастных групп: у лиц в возрасте 60-69 лет - 10 [9; 12] баллов, 70 лет и старше - 9 [8; 12] баллов, тогда как в более молодых возрастных группах в возрасте 50-59 лет - 12 [9; 12] баллов, 40-49 лет - 12 [9,5; 12] баллов и 18-39 лет - 12 [11; 12] баллов (рис. 2) (Н, p<0,0001), что характеризует большую тяжесть данных нарушений у более возрастных пациентов.

Установлены значимые различия по выраженности бульбарных наруше­ний по ALSFRSR между возрастными группами 18-39 и 60-69 лет (U, p=0,0008), 18-39 и 70> лет (U, p=0,0003), 40-49 и 70> лет (U, p=0,0007), 40-49 и 60-69 лет (U, р=0,0042). При оценке других функциональных возможностей пациентов по ALSFRSR значимых различий между возрастными группами выявлено не было.

**Динамическое исследование пациентов с БДН по шкале ALSFRSR.** Ди­намическое исследование по шкале ALSFRSR было проведено 164 пациентам с БДН , в том числе 71 (43,3%) мужчине и 93 (56,7%) женщинам, которые смогли приезжать на повторные амбулаторные консультации. Остальные пациенты не присутствовали вследствие утяжеления симптомов заболевания, отсут­ствия возможности приезда в Центр. Среди исследуемой группы шейно-груд­ной дебют был у 59 (35,98%) пациентов, бульбарный - у 54 (32,93%), пояснич­но-крестцовый - у 45 (27,44%), высокий - у 6 (3,66%). Сроки динамического наблюдения составили до 6 мес., 7-12 мес., 13-24 мес., более 25 мес. Данные контроля до 6 мес. были у 93 пациентов, 7-12 мес. - у 88 пациентов, 13-24 мес. - у 63 пациентов, более 25 мес. - у 31 пациента**.**

В табл. 4 представлена динамика баллов по ALSFRSR с оценкой среднего темпа прироста. Выделяют следующие изменения темпа прироста: стабиль­ный темп - от 0 до 1, умеренный - от 1,1 до 5, выраженный - более 5.

Установлен выраженный отрицательный темп прироста (Тпр) (темп убыли) как по итоговой оценке функций, так и по всем составляющим, кроме дыхания, где отмечен умеренный отрицательный Тпр. Полученные данные отражают

Таблица 4

Динамика баллов пациентов с БДН по шкале функциональных возможностей ALSFRSR

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Функции** | **Исход­ный балл** | **До 6 мес.** | **7-12 мес.** | **13-24 мес.** | **Более 25 мес.** | **Средний темп прироста** |
| ALSFRSR | 41 [37; 44] | 35 [31; 41] | 32 [27; 36] | 28 [21; 35] | 26 [18; 32] | -8,5% |
| Бульбарные нарушения | 10 [9; 12] | 9 [6; 11] | 9 [6; 10] | 6 [3; 9] | 6 [2; 9] | -9,7% |
| Письмо и самообслу­живание | 12 [11; 15] | 11 [8; 13] | 11 [8; 12] | 7 [4; 11] | 7 [4; 12] | -8,9% |
| Перемеще­ние | 6 [6; 8] | 6 [3; 8] | 6 [3; 6] | 4 [1; 6] | 3 [1; 6] | -10,8% |
| Дыхательные нарушения | 12 [12; 12] | 12 [10; 12] | 12 [10; 12] | 12 [9; 12] | 11 [9; 12] | -1,6% |

Примечание: различия между показателями в динамике по отношению к предыдущим значениям статистически значимы по критерию Wilcoxon Matched Pairs Test (W, р<0,05).

прогрессирование заболевания и нарастание тяжести клинической симпто­матики с выраженным утяжелением состояния пациентов, особенно в ухудше­нии перемещения (Тпр-10,8%), бульбарных функций (Тпр -9,7%), письма и само­обслуживания (Тпр -8,9%), умеренный темп ухудшения отмечен в отношении дыхания (Тпр -1,6%), что отражает более позднее присоединение дыхательных осложнений.

Для уточнения течения болезни мы использовали коэффициент прогрес­сирования (КП), который вычисляли по следующей формуле:

КП = (48 - ALSFRSR) / давность болезни от начала появления симптомов болезни (в месяцах),

где КП - коэффициент прогрессирования, ALSFRSR - оценка в баллах по шкале функциональных возможностей.

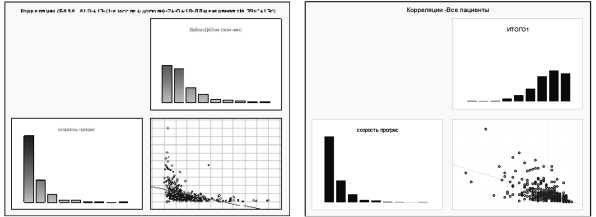
Также для уточнения типа прогрессирования БДН введен показатель «ско­рость прогрессирования» (СП), позволяющий уточнить КП в момент времени. В зависимости от СП выделяют тип прогрессирования БДН: при скорости ме­нее 12 б/12 мес. - медленный, более 12 б/12 мес. - быстрый.

Скорость прогрессирования БДН = КП х 12.

В нашем исследовании КП среди пациентов с БДН в целом по группе соста­вил 0,61 [0,32; 1,03] балла/мес., мин/макс - 0,00/7,69 балла/мес/, что указывает на средний уровень прогрессирования, так как к высокому относят КП 1 балл/ мес. и выше. Выявлено, что медленный тип прогрессирования отмечался у большинства пациентов с БДН: у 286 (73,71%), в то время как быстрый был у 102 (26,29%) человек.

При проведении анализа по типу прогрессирования в зависимости от дли­тельности болезни установлено, что наиболее часто быстрый тип наблюдается на начальных этапах болезни с дальнейшим замедлением темпа: в подгруппе с длительностью БДН до 1 года быстрый тип выявлен у 89 (45,41%) пациентов, с последующим снижением в подгруппе с длительностью БДН до 1-2 лет - 12 (10,17%) и т. д. Различия по типу прогрессирования у пациентов с разной дли­тельностью болезни до осмотра статистически значимы (х2, p=0,0000).

При выявлении корреляционных связей установлена обратная (отри­цательная) средняя связь между СП и исходным балом ALSFRSR (r=-0,61, p=0,0000) (рис. 3А), длительностью болезни до осмотра (r=-0,65, p=0,0000) (рис. 3Б), то есть чем ниже балл по функциональной шкале, тем выше СП, а также пациенты с меньшей длительностью болезни имеют более высокую СП.



**АБ**

**Рис. 3. А - корреляция между СП и балом ALSFRSR; Б - корреляция между СП и длительностью БДН**

Подобная зависимость в виде обратной средней связи между СП и исход­ным баллом ALSFRSR, длительностью болезни до осмотра установлена также у мужчин (r=-0,59, p=0,0000 и r=-0,63, p=0,0000) и у женщин с БДН (r=-0,62, p=0,0000 и r=-0,66, p=0,0000), а также при бульбарной (r=-0,69, p=0,0000 и r=-0,61, p=0,0000), шейно-грудной (r=-0,57, p=0,0000 и r=-0,59, p=0,0000) и пояснично-крестцовой (r=-0,66, p=0,0000 и r=-0,74, p=0,0000) формах. При высоком дебюте установлена обратная средняя связь между СП и длительно­стью болезни до осмотра (r=-0,60, p=0,0000).

**Заключение**

Установлены следующие клинические особенности БДН: в спектре жалоб пациентов с БДН на момент установки диагноза преобладают моторные жало­бы на мышечную слабость, фасцикуляции, нарушения дыхания, утомляемость, скованность, которые чаще отмечаются при БАС. Жалобы на затруднения речи, глотания, изменения звучности голоса и сиалорею значимо чаще опре­деляются при ПБП. Немоторные жалобы: нарушения памяти, внимания, боль выявлены только у пациентов с БАС, что обусловлено наибольшей системно­стью поражения по сравнению с другими формами.

В большинстве случаев болезнь начиналась как шейно-грудной дебют - 156 (37,77%) далее по убыванию: бульбарный дебют - 127 (30,75%), пояснич­но-крестцовый - 114 (27,60%), высокий у 16 (3,87%) пациентов.

Выявлено обращение пациентов в достаточно развернутой стадии бо­лезни.

Установлено, что практически половина пациентов (45,04%) на момент постановки диагноза имеет выраженные и резко выраженные нарушения, что отражает тяжесть и прогрессирующий характер болезни, показана необходимость более ранней постановки диагноза для проведения кор­ректного симптоматического лечения заболевания.

Большинство пациентов с БДН были в группе трудоспособного возраста 50-59 лет, второе место в возрастной структуре занимали лица в возрасте 60-69 лет и далее пациенты молодого возраста до 40 лет, что доказывает зна­чительную социальную значимость заболевания.

У мужчин отмечались чаще шейно-грудная форма - 82 (41,8%) пациента и пояснично-кресцовая форма - 61 (31,1%) пациент, чем бульбарная форма - 43 (21,9%) пациента, тогда как у женщин бульбарная форма встречалась чаще - 84 (38,7%) пациента, чем шейно-грудная - 74 (34,1%) и пояснично-кресцовая - 53 (24,4%) формы (х2=9,9334, p=0,00162) и (х2=9,4562, p=0,00210 соответственно).

При анализе исходных функциональных возможностей у пациентов с БДН по шкале ALSFRSR выявлены умеренные и выраженные нарушения в двига­тельной сфере (бульбарные функции, письмо и самообслуживание, переме­щение), медиана функциональных возможностей по шкале ALSFRSR состави­ла 40 [36; 44] баллов из 48 возможных. Показана преимущественная тяжесть функционального дефицита при одноименном дебюте болезни при сравне­нии разных форм БДН.

Выявлена большая тяжесть бульбарных нарушений у пациентов старших возрастных групп (U, p=0,0007) и у женщин (U, р=0,000).

При динамическом наблюдении отмечается снижение как итогового бал­ла по шкале нарушений функции при БАС (ALSFRSR), так установлено и зна­чительное снижение двигательной активности по всем подклассам: переме­щению (W, p=0,000125), бульбарным функциям (W, p=0,0000), письму и само­обслуживанию (W, p=0,0000), менее выраженное было нарушение функции дыхания (W, p=0,0004).

Рассчитаны показатели прогрессирования БДН: КП составил 0,61 [0,32; 1,03] балла/мес., что отражает средний уровень утяжеления симптомов. Наи­более часто быстрый тип наблюдается на начальных этапах болезни с даль­нейшим замедлением темпа (х2, p=0,0000).

Установлены зависимости в виде обратной средней связи между СП и ис­ходным балом ALSFRSR (r=-0,61, p=0,0000), длительностью болезни до осмо­тра (r=-0,65, p=0,0000), то есть чем ниже балл по функциональной шкале, тем выше СП, а также пациенты с меньшей длительностью болезни имеют более высокую СП. Аналогичные взаимосвязи установлены также у мужчин (r=-0,59, p=0,0000 и r=-0,63, p=0,0000) и у женщин с БДН (r=-0,62, p=0,0000 и r=-0,66, p=0,0000), а также при бульбарной (r=-0,69, p=0,0000 и r=-0,61, p=0,0000), шейно-грудной (r=-0,57, p=0,0000 и r=-0,59, p=0,0000) и пояснично-крест­цовой (r=-0,66, p=0,0000 и r=-0,74, p=0,0000) формах. При высоком дебюте установлена обратная средняя связь между СП и длительностью болезни до осмотра (r=-0,60, p=0,0000).

Литература

1. Завалишин, И.А. Боковой амиотрофический склероз / И.А. Завалишин. - М., 2009. - 272 с.
2. Рушкевич, Ю.Н. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике боко­вого амиотрофического склероз / Ю.Н. Рушкевич, Г.В. Забродец, С.А. Лиха­чев // «Нервно-мышечные болезни». - 2014. - № 1. - С.30-36.
3. Cedarbaum JM, Stambler N.J Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials.// Neurol Sci. 1997 Oct;152 Suppl 1:S1-9.
4. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? / T. Okita, H. Nodera, Y. Shibuta et al. // J. Neurol Sci. - 2011. - Vol. 302. - P. 29-32.
5. El Escorial World Federation of Neurology 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 // Journal of the Neurological Sciences. - 2003. - Vol. 124 (Mar). - P. 96-107.

УДК 616.832.522:616.8-009.85-092.001.3

Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.

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

Качество жизни пациентов с БДН по результатам тестирования с использованием шкалы оценки качества жизни ALSAQ-40

Резюме

Исследование качества жизни у быстро инвалидизирующихся пациентов с БАС является важной составляющей комплексной оценки результатов ле­чения и реабилитации, адаптации человека к постоянно меняющимся функ­циональным возможностям. Данные анализа указывают на приоритетные области воздействия для медицинских, психо-социальных и абилитацион- ных методов.

**Цель исследования:** оценка качества жизни у пациентов с БДН для опре­деления влияния инвалидизирующего дефицита заболевания на разные аспекты жизнедеятельности человека.

**Материалы и методы:** тестирование прошел 221 пациент с БДН, из них 136 (61,54%) женщин и 85 (38,46%) мужчин. Возраст пациентов на момент ан­кетирования составил 61,34 [53,10; 66,57] года, длительность БДН на момент осмотра была 18,1 [11,3; 30,3] мес., возраст начала болезни был 58 [52; 64] лет. Для оценки качества жизни у пациентов с БДН используют шкалу-опросник Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-40), который состоит из 40 вопросов о повседневных возможностях человека и оценивает на основании 5 подшкал основные виды активности пациента: оценка двига­тельной активности (ДА), повседневной деятельности (ПД), способности пить и есть (ПЕ), способности общаться (СО), эмоционального состояния (ЭС).

**Результаты:** установлено наличие частых проблем со здоровьем и огра­ничение функциональных возможностей у пациентов с БДН. Среди жен­щин наибольшие изменения выявлены в подшкалах СО (U, p=0,0001) и ПЕ (U, p=0,0129), что является результатом более частой бульбарной формы БДН у женщин. У мужчин отмечены более выраженные изменения в подшкалах, характеризующих функции движения ПД (U, p=0,0002) и ДА (U, p=0,0498), что является следствием преобладания спинальных форм (шейно-грудной и пояс­нично-крестцовой). Наибольшие изменения среди показателей КЖ определе­ны по параметрам ПД преимущественно в старшей возрастной группе - более 70 лет и у молодых 18-39 лет (H, p=0,0053).

**Введение**

Установлены различные влияния дебютов БДН на параметры КЖ. Наиболь­шее влияние на КЖ у пациентов с бульбарным дебютом оказывает затрудне­ние СО и ПЕ. При шейно-грудной и пояснично-крестцовой формах больше всего нарушался ПД и ДА, частые проблемы при высокой форме были по ДА, а также СО, ПЕ, ЭС, что указывает на значительное влияние дебюта болезни на параметры КЖ и, соответственно, наиболее прогнозируемые проблемы.

Доля пациентов БДН с полной зависимостью составила 16,29%, чаще встречалась бульбарная форма - 41,67%. Среди женщин с тяжелыми наруше­ниями 60,87% имели бульбарную форму, среди мужчин более половины паци­ентов, 53,85%, имели пояснично-крестцовую форму.

Традиционно сложилось, что социальную значимость в Республике Бе­ларусь имеют сосудистые, демиелинизирующие заболевания, травмы и, как правило, меньше внимания уделяется таким редким заболеваниям, как бо­лезнь двигательного нейрона (БДН). Известно, что БДН в настоящее время неизлечима и труднокурабельна. Однако эта патология имеет очень большую социальную значимость: во-первых, это возрастающее количество пациен­тов трудоспособного возраста с БМН, во-вторых, это тяжелая инвалидизация пациентов, низкая выявляемость ранних симптомов заболевания, высокая частота ошибочного диагноза - как позитивного, так и негативного, недоо­ценка клинических и нейрофизиологических диагностических критериев сопряжены с поздней диагностикой БМН, неадекватной тактикой лечения, что в конечном итоге приводит к развитию тяжелой инвалидизации. Вместе с тем литературные данные последних лет констатируют, что в 65-80% случаев рано выявленная БМН при активном наблюдении и адекватном лечении мо­жет принимать медленно прогрессирующее течение.

Исследование качества жизни у быстро инвалидизирующихся пациентов с БАС является важной составляющей комплексной оценки результатов лече­ния и реабилитации, адаптации человека к постоянно меняющимся функцио­нальным возможностям. Данные анализа указывают на приоритетные области воздействия для медицинских, психо-социальных и абилитационных методов.

**Цель исследования**

Оценка качества жизни у пациентов с БДН для определения влияния ин- валидизирующего дефицита заболевания на разные аспекты жизнедеятель­ности человека.

**Материалы и методы**

Тестирование прошел 221 пациент с БДН, из них 136 (61,54%) женщин и 85 (38,46%) мужчин. Возраст пациентов на момент анкетирования составил 61,34 [53,10; 66,57] года, длительность БДН на момент осмотра была 18,1 [11,3; 30,3] мес., возраст начала болезни был 58 [52; 64] лет. Различий между мужчинами и женщинами по распределению по возрастным группам (х2, df=4; p=0,0731) и по возрасту начала болезни (х2, df=4; p=0,2955) не выявлено.

Тяжесть функциональных нарушений по шкале ALSFRSR составила 41 [37; 44] балл. Шейно-грудной дебют был у 74 (33,48%) пациентов, бульбарный - у 89 (40,27%), пояснично-крестцовый - у 51 (23,08%) и в 7 (3,17%) случаях - высокий. Причем спинальные дебюты чаще были у мужчин по сравнению с женщина­ми: шейно-грудной - 40,76% (40 чел.) / 25% (34 чел.); пояснично-крестцовый - 34,12% (29чел.) / 16,18% (22 чел.) соответственно, а у женщин отмечен чаще бульбарный дебют - 58,09% (89 чел.) / 11,76% (10 чел.), различия значимы (х2, df=3; р<0,0001). Наибольшее количество пациентов имело длительность бо­лезни: от 1-2 лет - 84 (38,01%) человек, до года - 61 (27,06%), более 3лет - 47 (21,27%) и от 2-3 лет 29 (13,12%).

Для оценки качества жизни у пациентов с БДН используют шкалу-опрос­ник Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-40), ко­торый состоит из 40 вопросов о повседневных возможностях человека и

Таблица 1

Интерпретация баллов шкалы ALSAQ-40

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Баллы по подшкалам** | **Баллы итоговой оценки** | **Интерпретация** |
| 0-19 | 0-99 | Нет проблем |
| 20-39 | 100-199 | Проблемы возникают редко |
| 40-59 | 200-299 | Проблемы возникают иногда |
| 60-79 | 300-399 | Проблемы возникают часто |
| 80-100 | 400-500 | Проблемы имеются всегда (почти всегда) или пациент не справляется ни с чем |

оценивает на основании 5 подшкал основные виды активности пациента: оценка двигательной активности (ДА), повседневной деятельности (ПД), способности пить и есть (ПЕ), способности общаться (СО), эмоционального состояния (ЭС). Оценка проводится по следующим критериям: 0 - никогда, 1 - редко, 2 - иногда, 3 - часто, 4 - всегда (совсем не могу выполнять). Интер­претация баллов шкалы ALSAQ-40 представлена в табл. 1.

**Результаты и обсуждение**

Результаты анкетирования пациентов с БДН представлены в табл. 2. Наи­большие затруднения у пациентов отмечались по подшкалам СО - 75,0 [46,43; 96,43] баллов и ПЕ - 66,67 [33,33; 83,33] балла (проблемы возникали часто). Наименьшие сложности были в подшкалах ДА - 57,5 [35; 82,5] балла; ЭС - 60 [42,5; 72,5] балла (проблемы возникали редко). Итоговый балл у пациентов с БДН по всей шкале соответствовал частым проблемам со здоровьем и функ­циональными возможностями. При сравнении значений КЖ мужчин и жен­щин значимых различий не выявлено (U, p=0,7695).

Таблица 2

Результаты исходного тестирования пациентов основной группы с БДН по шкале ALSAQ-40, Me [Q1; Q3]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Подшкалы ALSAQ-40** | **Основная груп­па, n=221** | **Мужчины, n=85** | **Женщины, n=136** | **U м-ж, p** |
| ДА, баллы | 57,5 [35; 82,5] | 60 [40; 87,5] | 55 [32,5; 77,5] | 0,0498 |
| ПД, баллы | 65 [45; 85] | 75 [60; 87,5] | 60 [30; 75] | 0,0002 |
| ПЕ, баллы | 66,67 [33,33; 83,33] | 50 [25; 75] | 75 [50; 91,67] | 0,0129 |
| СО, баллы | 75,0 [46,43; 96,43] | 57,14 [25; 75] | 75 [57,14; 98,21] | 0,0001 |
| ЭС, баллы | 60 [42,5; 72,5] | 62,5 [47,5; 72,5] | 57,5 [40; 75] | 0,4193 |
| КЖ, баллы | 301,43 [224,17;  362,5] | 298,21 [220,83; 348] | 303,75 [226,25;  366,55] | 0,7695 |

Наибольшие изменения у женщин выявлены в подшкалах СО - частые проблемы- 75 [57,14; 98,21] / 57,14 [25; 75] (U, p=0,0001) и ПЕ 75 [50; 91,67] / 50 [25; 75] (U, p=0,0129), что является результатом более частой бульбарной формы БДН у женщин и большей длительностью болезни. У мужчин отмечены более выраженные изменения в подшкалах, характеризующих функции дви­жения: ПД - 75 [60; 87,5] / 60 [30; 75] (U, p=0,0002) и ДА - 60 [40; 87,5] / 55 [32,5; 77,5] (U, p=0,0498), что является следствием преобладания спинальных форм (шейно-грудной и пояснично-крестцовой) у мужчин.

Нами проведены исследования по анализу данных КЖ в зависимости от возраста. Данные, полученные при анкетировании, представлены в табл. 3. Длительность БДН на момент осмотра в группе 18-39 лет была самая продол­жительная и составила 26,6 [15,8; 26,0] мес., а самая короткая в группе 70 и больше лет - 13,4 [10,1; 20,4] мес. (U, p=0,04), в остальных возрастных группах варьировала от 17 до 19 мес. Различия между возрастными группами незна­чимы (H=7,923980, p=0,0944).

При оценке функциональных возможностей по шкале ALSFRSR установле­ны значимые различия (H=18,13204, p=0,0012). Самые высокие результаты КЖ

Таблица 3

Результаты тестирования пациентов с БДН разных возрастных групп по шкале ALSAQ-40, Me [Q1; Q3]

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **18-39 лет, n=14** | **40-49 лет, n=32** | **50-59 лет, n=58** | **60-69 лет, n=91** | **70 и больше лет, n=26** |
| Длительность БДН, мес. | 26,6 [15,8; 26,0] | 17,8  [10,7; 25,85] | 16,9  [11; 28,13] | 19,4 [12,23; 46,3] | 13,4 [10,1; 20,4] |
| ALSFRSR, баллы | 44 [42; 44] | 44 [41; 45] | 41 [37; 44] | 41  [36; 45] | 37 [33; 42] |
| ДА, баллы | 57,5 [35; 82,5] | 57,5 [40; 81,25] | 56,25  [42,5; 80] | 52,5 [22,5; 82,5] | 75 [57,5; 90] |
| ПД, баллы | 75 [55; 87,5] | 60 [31,25; 72,5] | 63,75  40; 85] | 62,5 [37,5; 82,5] | 83,75 [65; 90] |
| ПЕ, баллы | 54,17 [50; 75] | 54,17 [29,17; 75,0] | 62,5 [41,67; 100] | 66,67 [33,33; 75] | 75 [25; 100] |
| СО, баллы | 64,29 [42,86; 75] | 64,23 [37,5; 76,79] | 75 [50; 100] | 75 [50; 92,86] | 82,14 [50; 100] |
| ЭС, баллы | 57,5 [50; 67,5] | 61,25 [40; 68,75] | 61,25 [47,50; 72, 5] | 55 [40; 75] | 66,25 [47,50; 80] |
| КЖ, баллы | 280 [220,83;  346,07] | 276,37 [215,06; 325,3] | 317,5 [228,33; 365] | 292,5 [208,93;  349,29] | 354,46 [285,36; 417,5] |

получены у молодых пациентов до 39 лет - 44 [42;44] балла и 40-49 лет - 44 [41; 45] балла по сравнению с возрастными пациентами более 70 лет - 37 [33; 42] баллов (U, p=0,000235 и p=0,00002 соответственно). Оценивая данные непо­средственно шкалы качества жизни по параметру ДА, наиболее частыми про­блемы были в группе более 70 лет - 75 [57,5; 90] баллов и возникали «иногда» в группе 60-69 лет - 52,5 [22,5; 82,5] балла (H=6,700173, p=0,1526). По параметру ПД практически постоянно данная проблема наблюдалась в группе более 70 лет - 83,75 [65;90] балла и часто у молодых 18-39 лет - 75 [55; 87,5], меньше всего изменения ПД беспокоили пациентов в возрасте 40-49 лет - 60 [31,25; 72,5] баллов, различия между группами значимы (H=14,72763, p=0,0053). При попарном сравнении самые частые проблемы с ПД были в группе более 70 лет по отношению к группам 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет (U, p=0,0011; p=0,0026 и p= 0,0026 соответственно). При анализе других подшкал значимых различий выявлено не было: СО (H=5,815270, p =0,2134), ЭС (H=2,037437, p=0,7289).

Таким образом, при оценке функциональных возможностей по шкале ALSFRSR установлены значимые различия, которые доказывают более мягкое течение БДН у молодых пациентов, несмотря на большую длительность про­цесса по сравнению с пациентами пожилого возраста (H=18,13204, p=0,0012). Тем не менее наибольшие изменения среди показателей качества жизни определены по параметрам ПД преимущественно в старшей возрастной груп­пе - более 70 лет и у молодых 18-39 лет.

Для понимания особенностей влияния дебюта болезни на КЖ мы проана­лизировали результаты тестирования по шкале ALSAQ-40 относительно форм БДН, полученные данные представлены в табл. 4. Длительность БДН на мо­мент анкетирования в группах различалась: наименьшая продолжительность болезни была в группе с высоким дебютом, наибольшая - с пояснично-крест­цовым, однако статистически значимых различий между формами БДН не вы­явлено (H=11,85421, p =0,079).

При оценке функциональных возможностей по шкале ALSFRSR наиболее выраженный неврологический дефицит отмечен при шейно-грудном дебю­те - 38,5 [34; 44] балла и пояснично-крестцовом дебюте - 41 [37; 43] балл, в меньшей степени при бульбарном - 43 [40; 46] балла, что отражает степень утраты функциональных возможностей, установлены значимые различия в группах (H (3, N=221)=22,99704, р<0,0001 ). При попарном сравнении между бульбарной и шейно-грудной и бульбарной и пояснично-крестцовой форма­ми были установлены различия (U, р<0,0001 и p=0,0019 соответственно).

Наибольшие изменения параметра ДА были ожидаемо выше у пациен­тов с пояснично-крестцовым дебютом - 90 [77,5; 100] баллов и наименьшие проблемы с ДА были при бульбарной форме - 42,5 [10; 60], выявлены груп­повые различия (H (3, N=221)=78,93636, р<0,0001) (рис. 1). При дальнейшем

Таблица 4

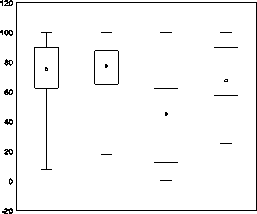
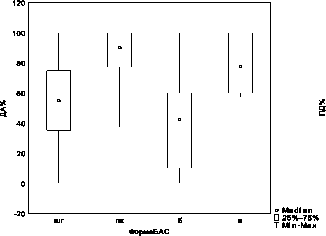
Результаты тестирования пациентов с БДН разными дебютами по шкале ALSAQ-40, Me [Q1; Q3]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **б, n=89** | **шг, n=74** | **пк, n=51** | **в, n=7** |
| Длительность БДН, мес. | 16,57 [10,47; 24,90] | 18,98  [12,7; 36,97] | 20,57 [11,63; 53,03] | 10,6  [6,3; 16,4] |
| ALSFRSR, баллы | 43 [40; 46] | 38,5 [34; 44] | 41  [37; 43] | 41  [35; 45] |
| ДА, баллы | 42,5 [10; 60] | 55 [35; 75] | 90 [77,5; 100] | 77,5 [60,0; 100] |
| ПД, баллы | 45 [12,5; 62,5] | 75 [62,5; 90] | 77,5 [65; 87,5] | 67,5 [57,5; 90] |
| ПЕ, баллы | 75 [58,33; 100] | 50 [25; 75] | 41,67 [16,67; 66,67] | 75 [25; 91,67] |
| СО, баллы | 92,86 [75; 100] | 53,57 [25; 75] | 46,43  [7,14; 75] | 75 [60,71; 89,29] |
| ЭС, баллы | 52,5 [27,5; 67,5] | 58,75 [45; 75] | 67,5 [60; 77,5] | 75 [47,5; 75] |
| КЖ, баллы | 301,67 [205,12; 365] | 289,17  [220,83; 349,29] | 313,1  [245,24; 373,81] | 382,86  [215,71; 399,17] |

сравнении доказаны более значимые изменения ДА при пояснично-кре­стцовой форме по сравнению с бульбарной (U, р<0,0001) и шейно-грудной (U, р<0,0001), а также более тяжелое ограничение ДА при шейно-грудной (U, p=0,0008) и высокой формах (U, p=0,0007) при сравнении с бульбарной, что указывает на значительное влияние паретических и тонических наруше­ний при спинальных и высокой формах БДН.

Частые проблемы с ПД возникали у пациентов с пояснично-крестцовым и шейно-грудным дебютами - 77,5 [65; 87,5] и 75 [62,5; 90] баллов, наимень­шие показатели проблем с ПД были при бульбарной форме, что обусловлено преимущественно другой зоной поражения. Установлены значимые группо­вые различия (H (3, N=221)=67,28054, р<0,0001) (рис. 2) и попарные различия, доказывающие более значимые нарушения ПД при спинальных дебютах: шей­но-грудной форме по сравнению с бульбарной (U, р<0,0001) и пояснично-крест­цовой по сравнению с бульбарной (U, р<0,0001).

Параметры ПЕ убедительно тяжелее были у пациентов с бульбарным и высоким дебютами - «проблемы возникают часто» по ПЕ - 75 [58,33; 100] и 75 [25; 91,67] баллов соответственно, что обусловлено выраженностью буль- барно-псевдобульбарных нарушений. Различия между формами БАС по ПЕ были значимы (H (3, N=221)=37,92311, р<0,0001) (рис. 3). Попарные сравнения



Bcxplotb yGroup Variable: ДА%

**Рис. 1. Оценка ДА среди Рис. 2. Оценка ПД среди пациентов**

**пациентов с разными дебютами БДН с разными дебютами БДН**

ВскрШЬ yGroup

Variable: ПД%

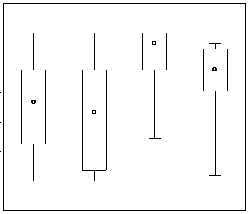
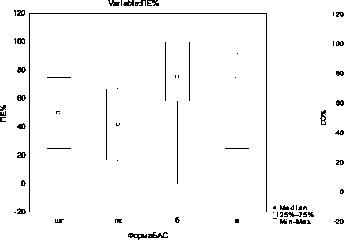
выявили более значимые нарушения при бульбарной форме по сравнению с шейно-грудным (U, р<0,0001) и пояснично-крестцовым (U, р<0,0001) дебютами.

Наихудшие результаты по параметру СО показали также пациенты с буль­барным дебютом - 92,86 [75; 100] баллов и в меньшей степени с высоким - 75 [60,71; 89,29] баллов, что значительно отличалось от спинальных форм (H (3, N=221)=69,89474 р<0,0001) (рис. 4). При попарных сравнениях выявлены раз­личия между пациентами с бульбарной формой и спинальными дебютами (U, р<0,0001). Полученные данные обусловлены нарушениями речи, глотания у пациентов с бульбарным дебютом и значительным влиянием этих наруше­ний на социальную жизнь пациента (неудобство и стеснение при общении, ограничение контактов), а также на прием питья и еды (поперхивания, аспи­рации, дисфагия).

При оценке ЭС самыми уязвимыми были пациенты с высоким (75 [47,5; 75] баллов) и пояснично-крестцовым (67,5 [60; 77,5] баллов) дебютами бо­лезни, которых данные проблемы беспокоили часто (H (3, N=221)=18,82260, р<0,0001). Влияние болезни на ЭС значимо отличалось у пациентов с пояснич­но-крестцовым и бульбарным дебютами (U, р<0,0001).

При анализе суммарной оценки КЖ у пациентов с разными дебютами БДН данные были достаточно однородны и находились в пределах 289,17 [220,83; 349,29] - 382,86 [215,71; 399,17] балла, в градации «проблемы возникают ино­гда-часто» различий выявлено не было (H (3, N=221)=3,498294, p=0,3210).

Нами исследовалось влияние длительности болезни (интервал от начала болезни до анкетирования) на динамику параметров КЖ у пациентов с БДН. Полученные результаты приведены в табл. 5.

= Median

Boxpl otbyGroup

**Рис. 3. Оценка ПЕ среди пациентов с разными дебютами БДН**

**Boxplolb yGroup**

**Variable; CO%**

**Рис. 4. Оценка СО среди пациентов с разными дебютами БДН**

**ФормаБАС**

□ 25%-7S%

I Ml n-Max

Таблица 5

Результаты тестирования пациентов с БДН в зависимости от длительности болезни по шкале ALSAQ-40, Me [Q1; Q3]

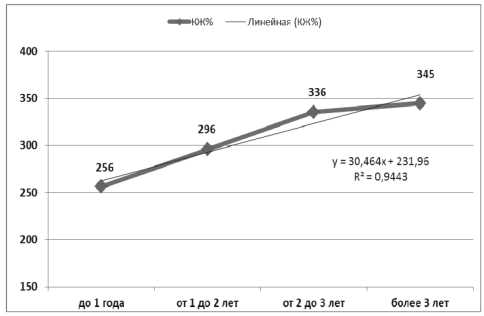
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **до 12 мес., n=62** | **12-24 мес., n=84** | **25-36 мес., n=34** | **Более 37 мес., n=41** |
| ДА, баллы | 45 [20; 70] | 56,25 [35; 77,5] | 70 [50; 80] | 75 [55; 100] |
| ПД, баллы | 60 [20; 77,5] | 62,5 [45; 80] | 65 [32,5; 87,5] | 77,5 [67,5; 90] |
| ПЕ, баллы | 50 [33,33; 75] | 66,67 [33,33; 87,5] | 75 [50; 100] | 66,67 [25; 91,67] |
| СО, баллы | 69,64 [50; 85,71] | 75 [46,43; 96,43] | 75  [71, 43; 100] | 75 [39,29; 92,86] |
| ЭС, баллы | 50 [27,5; 70] | 56,25  [42,5; 67,5] | 67,5 [50; 75] | 72,5 [50; 80] |
| КЖ, баллы | 256,49 [175; 328,1] | 295,71  [227,08; 353,21] | 335,54 [249,76; 407,5] | 344,76  [267,98; 404,64] |

КЖ пациентов в группах с длительностью болезни до 12 мес. и 12-24 мес. изменено до уровня «проблемы возникают иногда»: 256,49 [175; 328,1] и 295,71 [227,08; 353,21] соответственно. Установлено, что на ранних сроках бо­лезни, до 12 мес., на момент анкетирования частые проблемы, затрудняющие жизнь пациента, возникают в подшкалах СО 69,64 [50; 85,71] и ПД 60 [20; 77,5], минимальные сложности отмечены в шкале ДА 45 [20; 70], так как выражен­ность неврологической симптоматики чаще соответствует умеренным или легким нарушениям. В группе с длительностью 12-24 мес. наиболее про­блемными являются СО 75 [46,43; 96,43], ПЕ 66,67 [33,33; 87,5], ПД 62,5 [45; 80], что связано с постепенным прогрессированием болезни и присоединением бульбарных нарушений, силовых парезов.

В группе с длительностью болезни 24-36 мес. нарушены все параметры, составляющие КЖ пациентов с частыми проблемами по всем подшкалам, осо­бенно ПЕ 75 [50; 100] и СО 75 [71,43; 100] баллов, что соответствует нарастаю­щему двигательному дефициту. Дальнейшее ухудшение параметров КЖ отме­чается в группе более 37 мес., с частыми проблемами во всех сферах жизни пациентов с БДН.

Нами проведены множественные сравнения Краскела - Уоллиса, были уста­новлены значимые различия между группами по показателям ДА (H=20,38442, p=,0001), ПД(Н=18,72148, p =0,0003), ЭС(Н=18,08068, p=0,0004) и итоговый по­казатель КЖ (H=18,15480, p=0,0004).

При попарном сравнении значимые различия определены между груп­пами с длительностью болезни до 12 мес. и 24-36 мес. по параметрам ЭС (U, р=0,0064) и КЖ (U, р=0,0011) и между группами 24-36 мес. и более 37 мес. по параметрам ДА (U, р=0,0009), ПД (U, р=0,00031), ЭС (U, р=0,0026). Наиболь­шие различия установлены между группами с длительностью болезни до



**Рис. 5. Диаграмма КЖ по шкале ALSAQ-40 у пациентов с БДН с разной длительностью болезни**

12 мес. и более 37 мес. по параметрам ДА (U, р<0,0001), ПД (U, р<0,0001), ЭС (U, р=0,0005) и КЖ (U, р=0,0003), что отражает прогрессирующее снижение ежедневных функциональных возможностей пациента, двигательной актив­ности, ограничение самообслуживания и нарастающие проблемы с эмоцио­нальным состоянием болеющего человека с увеличением длительности БДН.

Средний темп прироста КЖ у пациентов с БДН составил 7,6% (рис. 5), что отражает выраженную тенденция к росту тяжести показателей КЖ с нараста­нием инвалидизации пациентов и ухудшения их качества жизни.

Анализируя распределение пациентов с БДН по тяжести нарушений КЖ, было установлено преобладание пациентов с «частыми проблемами» (КЖ 300-399 баллов) - 77 человек (34,84%), далее - «проблемы возникают иногда» (70 чел. (31,67%)) и «проблемы имеются всегда (почти всегда) или пациент не справляется ни с чем» (36 чел. (16,29%)).

Установлено, что в подгруппе с менее значимыми нарушениями КЖ (200­299 баллов) доля молодых пациентов (18-39 лет) составила большинство - 9 человек (64,29%).

В подгруппе «постоянных проблем» (400-500 баллов) большинство - 8 (30,77%) было у пожилых пациентов (70 лет и старше). «Частые» проблемы были у пациентов с бульбарным (31 человек (34,83%)) и высоким (4 человека (57,14%)) дебютами.

Среди пациентов с БДН тяжелыми нарушениями (400-500 баллов по шкале КЖ), на которые приходилось 16,29% (36 человек) всех пациентов с БДН, чаще встречалась бульбарная форма - 41,67% (15 чел.). Среди 23 женщин с тяжелы­ми нарушениями 60,87% (14 человек) имели бульбарную форму, у 13 мужчин с тяжелыми нарушениями более половины пациентов - 53,85% (7 человек) - имели пояснично-крестцовую форму. Различия между мужчинами и женщи­нами значимы (х2, df=3, p=0,0103). В группе 70 лет и старше бульбарная форма составила 62,5% (5 чел.), а в группе 50-59 лет - 80% (8 чел.), остальные паци­енты распределились в группы спинальных дебютов БДН (х2, df=12, p=0,0468).

**Заключение**

Результаты исследования КЖ демонстрируют наличие частых проблем со здоровьем и ограничение функциональных возможностей у пациентов с БДН. Наибольшие затруднения были по подшкалам СО, ПЕ и ПД (проблемы возни­кали часто). Среди женщин наибольшие изменения выявлены в подшкалах СО (U, p=0,0001) и ПЕ (U, p=0,0129), что является результатом более частой буль­барной формы БДН у женщин и большей длительностью болезни. У мужчин от­мечены более выраженные изменения в подшкалах, характеризующих функ­ции движения ПД (U, p=0,0002) и ДА (U, p=0,0498), что является следствием преобладания спинальных форм (шейно-грудной и пояснично-крестцовой).

Установлены значимые различия при оценке функциональных возмож­ностей по шкале ALSFRSR, которые доказывают более мягкое течение БДН у молодых пациентов, несмотря на большую длительность процесса по сравне­нию с пациентами пожилого возраста (H (4, N=221)=18,13204, p=0,0012). Наи­большие изменения среди показателей КЖ определено по параметрам ПД преимущественно в старшей возрастной группе - более 70 лет и у молодых 18-39 лет (H (4, N=221)=14,72763, p=0,0053).

Установлены различия дебютов БДН на параметры КЖ. Так, наибольшее влияние на КЖ у пациентов с бульбарным дебютом оказывает затруднение СО и ПЕ. При шейно-грудной и пояснично-крестцовой формах больше всех нару­шался ПД и ДА, частые проблемы при высокой форме были по ДА, а также СО, ПЕ, ЭС, что указывает на значительное влияние дебюта болезни на параметры КЖ и, соответственно, наиболее прогнозируемые проблемы.

Доля пациентов БДН с полной зависимостью составила 16,29%, чаще встречалась бульбарная форма - 41,67%. Среди женщин с тяжелыми наруше­ниями 60,87% имели бульбарную форму, среди мужчин более половины паци­ентов, 53,85%, имели пояснично-крестцовую форму.

**Литература**

1. Завалишин, И.А. Боковой амиотрофический склероз / И.А. Завалишин. - М., 2009. - 272 с.
2. Рушкевич, Ю.Н. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике боково­го амиотрофического склероз / Ю.Н. Рушкевич, Г.В. Забродец, С.А. Лихачев // «Нервно-мышечные болезни». - 2014. - № 1. - С. 30-36.
3. Aoun S.M., Chochinov H.M., Kristjanson L.J. Dignity therapy for people with motor neuron disease and their family caregivers: a feasibility study. // J. Palliat Med. - 2015 Jan 18(1): 31-7. doi: 10.1089/jpm.2014.0213.
4. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? / T. Okita, H. Nodera, Y. Shibuta et al. // J. Neurol Sci. - 2011. - Vol. 302. - P. 29-32.
5. Cedarbaum JM, Stambler N.J Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials.// Neurol Sci. 1997 Oct; 152 Suppl 1:S1-9.
6. El Escorial World Federation of Neurology 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 // Journal of the Neurological Sciences. - 2003. - Vol. 124 (Mar). - P. 96-107.
7. Epton J., Harris R., Jenkinson C. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis/ motor neuron disease: a structured review. //Amyotroph Lateral Scler. 2009 Feb 10(1): 15-26. doi: 10.1080/17482960802163721.
8. Jenkinson C., Harris R., Fitzpatrick R. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-40): evidence for a method of imputing missing data. Amyotroph Lateral Scler. 2007 Apr; 8(2): 90-5. PMID: 17453636 DOI: 10.1080/17482960600989343.
9. Jenkinson C1, Levvy G, Fitzpatrick R, Garratt A. The amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire (ALSAQ-40): tests of data quality, score reliability and response rate in a survey of patients. //J Neurol Sci. - 2000 Nov. 1. 180 (1-2): 94-100.
10. Walklet E., Muse K., Meyrick J., Moss T. Do Psychosocial Interventions Improve Quality of Life and Wellbeing in Adults with Neuromuscular Disorders? A Systematic Review and Narrative Synthesis.// J Neuromuscul Dis. 2016 Aug. 30-3(3): 347-362.

Куль Т.П.1, Рушкевич Ю.Н.2, Меженная М.М.1, Рушкевич И.В.2, Осипов А.Н.1, Лихачев С.А.2

1. Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск, Беларусь
2. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Диагностика бульбарного синдрома на ранней стадии посредством регистрации и цифровой обработки речевых сигналов

Резюме

Предложен метод качественной и количественной дифференциальной диагностики бульбарного паралича на основе цифровой обработки речевых сигналов. Для реализации этого метода авторами было разработано про­граммное обеспечение с графическим интерфейсом пользователя, которое позволяет повысить точность и скорость диагностики.

**Введение**

Расстройства речи сопровождают целый ряд неврологических заболева­ний. Развитие бульбарного синдрома обусловлено дисфункцией каудальной группы черепных нервов: языкоглоточного, блуждающего и подъязычного, расположенных в продолговатом мозге. Расстройство двигательной иннерва­ции бульбарной мускулатуры проявляется дисфагией - нарушением процесса глотания, забрасыванием пищи в органы дыхания, речевыми нарушениями - дизартрией, охриплостью или изменением звучности голоса - дисфонией. Бульбарный синдром развивается при поражении двигательных ядер, кореш­ков и непосредственно стволов черепных нервов. Двусторонее повреждение описанных структур приводит к развитию более тяжелых клинических нару­шений, чем одностороннее поражение. При бульбарных нарушениях наступа­ет атрофия языка, угасают небный и глоточный рефлексы.

Бульбарный синдром в отличие от псевдобульбарного имеет более тя­желое течение и проявляется опасными для жизни дисфункциями: аритми­ей сердечной деятельности и нарушениями ритма дыхания вплоть до его остановки, что связано с близостью расположения и вовлечением в пато­логический процесс дыхательного и сердечно-сосудистого центров. Одной из частых причин развития бульбарных нарушений является боковой амио­трофический склероз - нейродегенеративное, быстро прогрессирующее за­болевание, характеризующееся развитием мышечной слабости, в том числе и бульбарной мускулатуры. У тяжелобольных с бульбарным синдромом, как правило, развивается нарастающая потеря массы тела, приводящая к ухудше­нию состояния, развитию слабости и потере трудоспособности, ухудшению качества жизни пациента [1-3].

Традиционные методы диагностики бульбарного синдрома основываются на клиническом осмотре пациента, осмотре ротоглотки и результатах допол­нительных обследований, данных электромиографии [1-5]. Во время осмотра оценивают разборчивоть и беглость речи, наличие речевых модуляций и тембр голоса, силу мимической мускулатуры, саливацию, оценивают глоточный нижнечелюстной рефлексы. Дополнительно изучают внешний вид языка, вы­являют атрофии и фасцикуляции, оценивают его подвижность. Важное диа­гностическое значение имеет оценка частоты дыхания и сердечного ритма. Это обязательные диагностические методики, которые дополняются томогра­фией мозга, эзофагоскопией, электрокардиографией и другими исследовани­ями. Постановка диагноза в таких случаях требует полного неврологического и оториноларингологического обследования, в связи с чем диагностика часто оказывается затруднительной [4-5].

Эффективная диагностика речевых нарушений позволит своевременно оказать медицинскую помощь пациентам с бульбарным синдромом.

Перспективным инструментом оценки речевых нарушений является циф­ровая обработка речевого сигнала, параметры которого могут служить диа­гностическим признаком бульбарного синдрома, особенно на ранней стадии.

К преимуществам цифровой обработки сигналов относят: реализуемость сложных алгоритмов обработки с высокой точностью; программируемость и функциональную гибкость; возможность адаптации к обрабатываемым сигна­лам [6-19].

В связи с вышеизложенным для проведения быстрой и объективной ди­агностики бульбарных нарушений на ранней стадии предлагается использо­вать методы цифровой обработки речевых сигналов. При этом необходимо разработать методическое и программное обеспечение для регистрации, цифровой обработки и анализа речевых сигналов с целью идентификации не­врологических патологий.

**Методика и аппаратно-программное обеспечение для регистрации речевых сигналов**

Для проведения диагностики на основании анализа речевых сигналов в медицинской практике применяются речевые тесты. Специфика речевых тестов определяется особенностями нарушений речевых функций при кон­кретном заболевании. В связи с этим для каждого патологического процесса, симптомом которого служат изменения параметров речевого сигнала, целе­сообразно разрабатывать свои специальные тесты.

В настоящее время отсутствуют речевые тесты для диагностики бульбар­ного синдрома. Следовательно, важно разработать речевые тесты, адаптиро­ванные под особенности течения бульбарного синдрома: голос пациентов становится слабым, глухим, возникает гнусавость. Звуки при этом произносят­ся невнятно, «смазанно». Гласные звуки становятся трудноотличимыми друг от друга, согласные звуки, разные по способу образования (твердые, мягкие, смычные, щелевые) и месту артикуляции (губные, переднеязычные, задне­язычные), произносятся однотипно с неопределенным местом артикуляции. Речь оказывается резко замедленной и утомляет пациентов.

Учитывая вышеописанную симптоматику бульбарного синдрома, автора­ми были разработаны следующие речевые тесты:

1. Произношение односложных слов («шар», «врач», «фон», «сон», «чек», «хек», «жи», «щи»).
2. Произношение нот («до», «ре», «ми», «фа», «соль», «ля», «си», «до»).
3. Счет от одного до десяти («раз», «два», «три», «четыре», «пять», «шесть», «семь», «восемь», «девять», «десять»).
4. Длительное произношение звука «и».

Для унификации условий регистрации речевых сигналов как для пациен­тов с бульбарным синдромом, так и для здоровых лиц потребовалось разра­ботать визуальное сопровождение тестов (видеоряд). Такой подход позволяет выстроить речевые тесты в строго определенную последовательность, при которой сначала выполняется счет от одного до десяти, затем произносятся ноты и слова, а в завершение производится тест на утомляемость посред­ством длительного удержания звука «и».

Каждый речевой тест начитается с общего информационного слайда, со­держащего формулировку задания для данного теста, после чего на экране визуально отображаются собственно слова/ноты/цифры по отдельности для произношения испытуемым, чередующиеся с паузами в виде пустых экранов. Это в свою очередь гарантирует воспроизведение пауз между речевыми фраг­ментами, что является обязательным условием последующего корректного выделения данных речевых фрагментов при цифровом анализе.

Для демонстрации видеоряда с речевыми тестами и одновременной за­писи речевого сигнала разработано аппаратно-программное обеспечение, включающее микрофон с Bluetooth-интерфейсом и мобильное приложение. Беспроводная Bluetooth-гарнитура обеспечивает одинаковое расстояние от речевого аппарата всех испытуемых до записывающего устройства (микрофо­на), что позволяет в последствии анализировать абсолютные значения ампли­туды речевого сигнала, а также его динамику в процессе теста.

Мобильное приложение включает два рабочих окна пользовательского интерфейса: главное рабочее окно для демонстрации речевых тестов и одно­временной записи речевых сигналов с микрофона посредством Bluetooth-ин­терфейса (рис. 1а); окно работы со списком записанных речевых сигналов (рис. 1б).

Кнопка START (рис. 1а) автоматически запускает видеоряд с речевыми тестами, при этом выполняется регистрация данных с микрофона посред­ством Bluetooth-интерфейса. Кнопка STOP (рис. 1а) останавливает запись



**Рис. 1. Главное окно мобильного приложения для регистрации речевых сигналов, иллюстрирующее вводную информацию по тесту «Произношение слов» (а), окно работы со списком записанных речевых сигналов (б)**

речевого сигнала и воспроизведение видеоряда с речевыми тестами. Кнопка DATASTORY осуществляет переход к окну работы со списком записанных ре­чевых сигналов (рис. 1б). Формат записанных сигналов имеет вид ГГГГММДД\_ 44MMCC.wav. Имеется возможность воспроизведения и удаления записи при необходимости.

На рис. 2 показан процесс регистрации звукового сигнала с помощью раз­работанного программного обеспечения (рис. 2а) и полный комплект аппа­ратно-программных средств для проведения диагностического исследования (рис. 2б).

Записанный в единый файл речевой сигнал подвергается цифровой обра­ботке посредством разработанного авторами программного обеспечения в среде MatLab [7]. Рабочее окно приложения позволяет автоматически выде­лить интересующий речевой тест из общей записи с последующей его обра­боткой. Графические результаты обработки включают:

1. Изменение амплитуды речевого сигнала во времени с отображением рас­познанных речевых фрагментов.
2. Изменение амплитудно-частотных характеристик сигнала во времени (спектрограмма). На спектрограмме амплитуда сигнала показана цветом: по мере увеличения сигнала цвет изменяется от темно-синего (-80 dB) до



**аб**

**Рис. 2. Процесс регистрации звукового сигнала с помощью разработанного программного обеспечения (а); полный комплект аппаратно-программных средств: беспроводная Bluetooth-гарнитура, мобильное устройство, персональный компьютер (б)**

красного (20 dB); в черно-белом варианте статьи - от светло-серого до чер­ного соответственно.

1. Частота основного тона для распознанных речевых фрагментов (основ­ная частота голоса, соответствует частоте колебания голосовых складок и определяет высоту голоса).
2. Гистограмма речи (оценивает функцию плотности вероятности отсчетов речевого сигнала, построена для визуализации данных на этапе статисти­ческой обработки).
3. Кепстрограммы для распознавания речевых фрагментов (отражают зави­симость спектральной плотности мощности сигнала от времени).

Количественные результаты обработки включают:

1. Число распознанных речевых фрагментов.
2. Общее время речевых фрагментов.
3. Средняя амплитуда речи.
4. Коэффициент вариации основного тона. Значения коэффициента вариа­ции менее 10% свидетельствуют о малом рассеянии, от 10 до 20% - о сред­нем рассеянии, более 20% - о сильном рассеянии вариант относительно средней арифметической величины.
5. Коэффициент ассиметрии гистограммы. Коэффициент асимметрии может быть положительным (для правосторонней асимметрии) и отрицательным (для левосторонней асимметрии). Асимметрия выше 0,5 (независимо от знака) считается значительной, меньше 0,25 - незначительной.
6. Коэффициент эксцесса гистограммы. Показатель эксцесса отражает, на­сколько резкий скачок имеет изучаемое явление. Если показатель эксцес­са больше нуля, то распределение островершинное и скачок считается значительным, если коэффициент эксцесса меньше нуля, то распределе­ние считается плосковершинным и скачок считается незначительным.

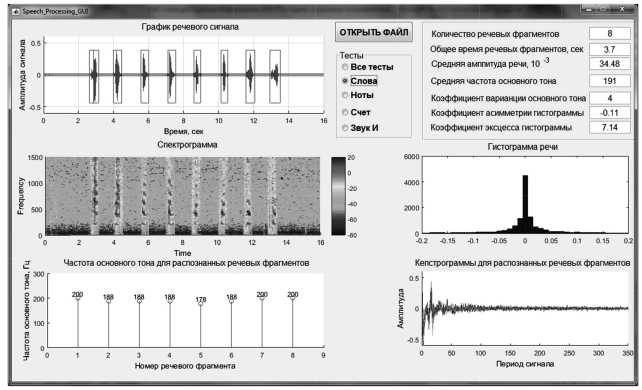
**Апробация разработанных методических и аппаратно-программных средств**

На базе Белорусского государственного университета информатики и ра­диоэлектроники проведены экспериментальные исследования речевых сиг­налов в норме (36 человек). На базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии про­ведены экспериментальные исследования речевых сигналов при бульбарном синдроме (24 человека). Речевые сигналы регистрировались в соответствии с вышеописанной методикой и с использованием разработанных программных средств.

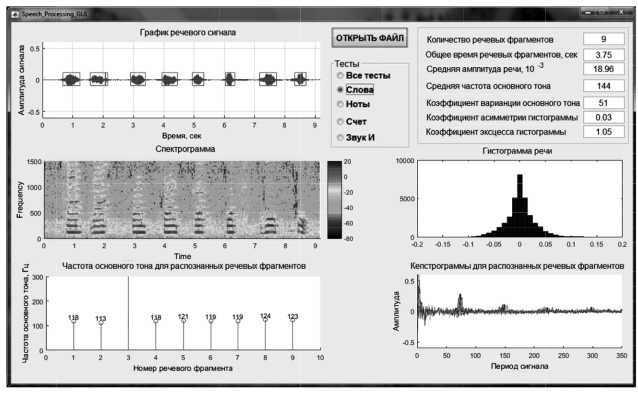
Результаты обработки речевых сигналов, зарегистрированных при выпол­нении теста на произношение односложных слов, в норме и при бульбарном синдроме представлены на рис. 3 и 4 соответственно.

В норме (рис. 3) количество распознанных речевых фрагментов состав­ляет 8 и однозначно соответствует количеству произносимых слов (8). На спектрограмме отчетливо выделяются равностоящие друг от друга речевые фрагменты, наблюдаются высокочастотные составляющие в спектре. Кепстро- граммы для распознанных речевых фрагментов имеют характерные пики в области основного тона и кратных ему формантных частот. Гистограмма речи характеризуется наличием пикового значения (коэффициент эксцесса равен 7,14 на рис. 3).

При патологии количество распознанных речевых фрагментов равно 9, что не соответствует количеству слов в речевом тесте. Речевые фрагменты на спектрограмме размыты, сконцентрированы в области низких частот. Ам­плитуда речи (18,96) значительно слабее, чем у здорового человека (34,48). Следует отметить значительные различия значений коэффициента вариации основного тона. У здорового испытуемого он равен 4, у пациента, страдаю­щего бульбарным синдромом, - 51 (рис. 4). Также принципиально отличается характер кепстрограммы: пиковые значения в норме сконцентрированы пре­имущественно в начале оси, при наличии речевых отклонений - разбросаны по всей длине оси.



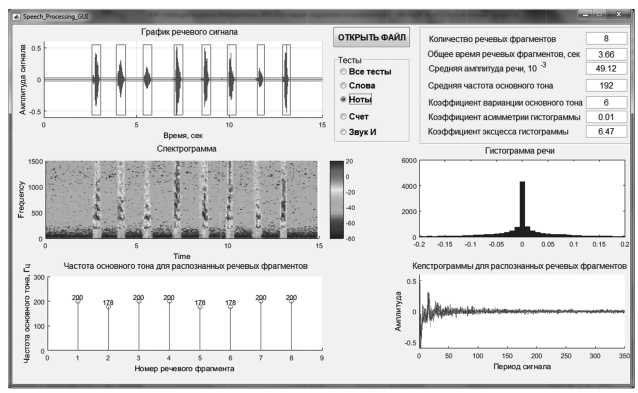
**Рис. 3. Результат применения метода цифровой обработки речевых сигналов: тест на основе произношения односложных слов здоровым испытуемым**



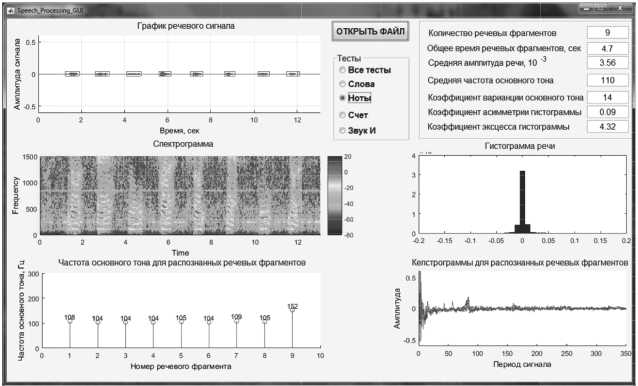
**Рис. 4. Результат применения метода цифровой обработки речевых сигналов: тест на основе произношения односложных слов пациентом с бульбарным синдромом**

Результаты обработки теста на основе произношения нот здоровым испы­туемым и пациентом, страдающим бульбарным синдромом, представлены на рис. 5 и 6 соответственно. Речевой сигнал в норме имеет высокую амплитуду (49,12), у пациента с бульбарными нарушениями этот показатель равен 3,56, что значительно ниже нормы. Изображения на спектрограмме у здорового человека имеют характерные четкие очертания. Коэффициент вариации ос­новного тона также различен: 6 у здорового человека, 14 у пациента, страдаю­щего бульбарным синдромом.

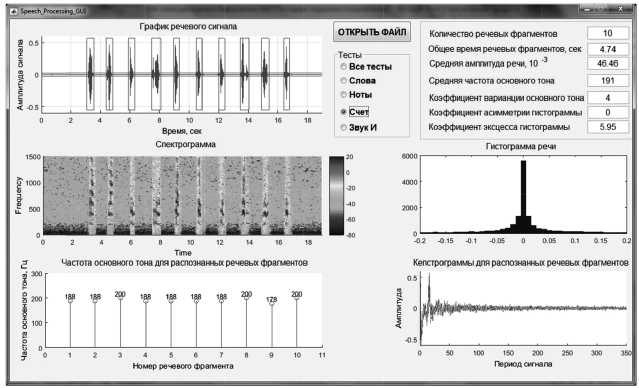
Результаты обработки теста на основе счета до десяти, выполненного здоровым испытуемым и пациентом, страдающим бульбарным синдромом, представлены на рис. 7 и 8 соответственно. График речевого сигнала (рис. 7) в норме содержит 10 речевых фрагментов, что соответствует количеству про­износимых слов. Аналогичный у пациента с бульбарным синдромом (рис. 8) показывает 13 выделенных речевых фрагментов, что говорит о речевых откло­нениях. Показательны коэффициенты вариации основного тона: в норме это значение равно 4, при патологии - 28. Коэффициенты эксцесса гистограммы различны: у здорового испытуемого - 5,95 (рис. 7), у пациента с бульбарными нарушениями - 1,29 (рис. 8).



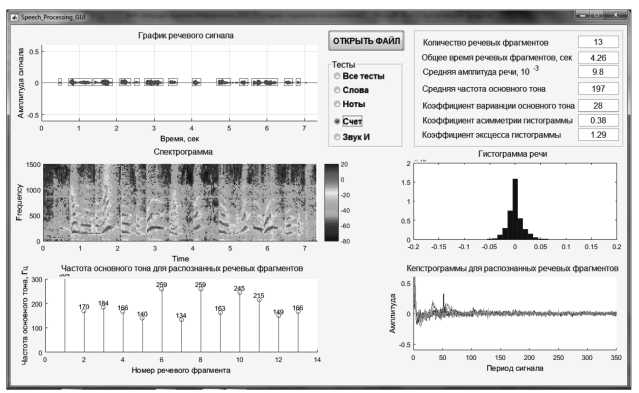
**Рис. 5. Результат применения метода цифровой обработки речевых сигналов: тест на основе произношения нот здоровым испытуемым**



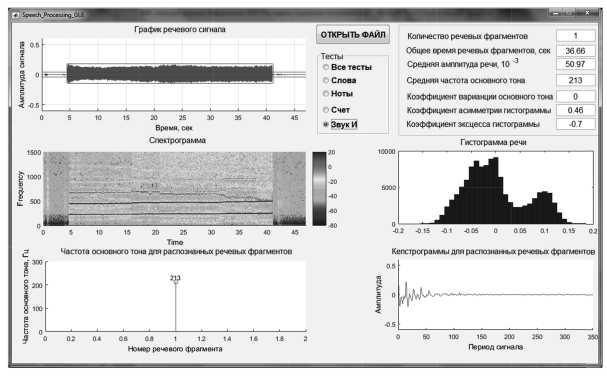
**Рис. 6. Результат применения метода цифровой обработки речевых сигналов: тест на основе произношения нот пациентом с бульбарным синдромом**



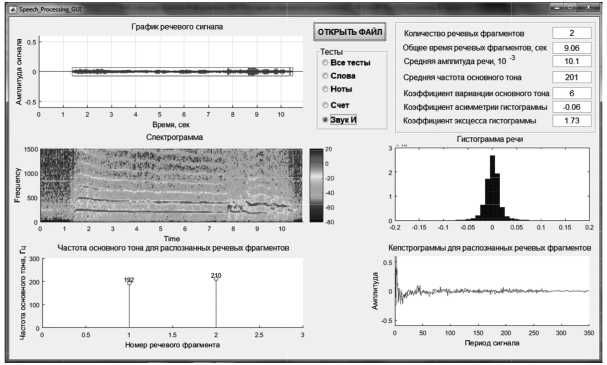
**Рис. 7. Результат применения метода цифровой обработки речевых сигналов: тест на основе счета здоровым испытуемым**



**Рис. 8. Результат применения метода цифровой обработки речевых сигналов: тест на основе счета пациентом, страдающим бульбарными нарушениями**



**Рис. 9. Результат применения метода цифровой обработки речевых сигналов: тест на основе длительного произношения звука «и» здоровым испытуемым**



**Рис. 10. Результат применения метода цифровой обработки речевых сигналов: тест на основе длительного произношения звука «и» пациентом, страдающим бульбарными нарушениями**

Результаты обработки теста на длительное произношение звука «и» здоро­вым испытуемым и пациентом, страдающим бульбарными нарушениями, пред­ставлены на рис. 11 и 12 соответственно. В данном случае показательна длитель­ность произношения звука «и». У здорового испытуемого она более 35 секунд, у пациента с бульбарными нарушениями - 10 секунд, что свидетельствует о нали­чии речевых отклонений. Значения гистограммы речи у здорового испытуемого варьируются от -0,15 до 0,15, у пациента с БН от -0,05 до 0,05. Средняя амплитуда речи у здорового человека высокая, соответствует значению 50,97 (рис. 9), у па­циента с БН средняя амплитуда речи слабая, равна 10,1 (рис. 10).

**Заключение**

Предложено методическое и аппаратно-программное обеспечение для регистрации и обработки речевых сигналов в диагностике бульбарного син­дрома. В частности, для идентификации патологических изменений речи при бульбарном синдроме, выражающихся в гнусавости, замедленности, быстрой утомляемости, авторами разработаны специальные речевые тесты (счет от одного до десяти, произношение нот, произношение односложных слов, дли­тельное произношение звука «и»). Для унификации условий регистрации рече­вых сигналов как для пациентов с бульбарным синдромом, так и для здоровых лиц потребовалось разработать визуальное сопровождение тестов (видео­ряд). Такой подход позволяет выстроить речевые тесты в строго определен­ную последовательность, при которой сначала выполняется счет от одного до десяти, затем произносятся ноты и слова, а в завершение производится тест на утомляемость посредством длительного удержания звука «и». Разработанное под платформу Android мобильное приложение реализует функции воспроиз­ведения испытуемому видеоряда с речевыми тестами и одновременной реги­страции данных с микрофона посредством Bluetooth-интерфейса.

На базе Белорусского государственного университета информатики и ра­диоэлектроники проведены экспериментальные исследования речевых сиг­налов в норме (36 человек). На базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии про­ведены экспериментальные исследования речевых сигналов при бульбарном синдроме (24 человека). Установлено, что речевые сигналы пациентов с буль­барным синдромом содержат число вокализованных фрагментов, превыша­ющее количество произносимых слов (из-за невнятности речи); сигнал на спектрограмме не имеет четкой временной структуры в виде равноотстоящих речевых актов, как у здоровых испытуемых; значение частоты основного тона для ряда речевых фрагментов не входит в стандартные диапазоны 70-450 Гц или не определяется вовсе; наблюдается высокая степень рассеяния значе­ний частоты основного тона. На кепстрограмме пиковые значения в норме сконцентрированы преимущественно в начале оси, при наличии речевых от­клонений - разбросаны по всей длине оси.

С методической точки зрения тест на основе счета затрудняет процесс ди­агностики, т. к. при распознавании и последующем анализе речевых фрагмен­тов детализируется их количество до уровня фонем («че-ты-ре»). В этой связи более показательны и целесообразны для последующего использования те­сты на произношение нот и односложных слов, т. к. в норме число распознан­ных речевых фрагментов всегда равняется количеству слов, а при патологии отлично от данного показателя. Тест на длительное произношение звука «и» позволяет оценить степень утомления в процессе произношения: в норме усталостные процессы не развиваются в отличие от патологии, для которой характерно непродолжительное по времени и нестабильное по амплитуде произношение.

Полученные результаты исследований доказали целесообразность при­менения разработанных методических и программных средств для диагно­стики бульбарного синдрома. Перспективным направлением продолжения данной научной темы является расширение статистической базы испытуемых и уточнение границ количественных показателей в норме и при патологии.

**Литература**

1. Завалишин, И.А. Боковой амиотрофический склероз / И.А. Завалишин - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 272.
2. Andersen, P. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised report of an EFNS task force / P. Andersen, et al. Eur J Neurol. 2012; 19(3): 360-75.
3. Miller, R. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence­based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / R. Miller, et al. Neurology. 2009;73(15):1218-1226. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0141.
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия: Учеб­ник / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, Г.С. Бурд. - М.: Медицина, 2000.
5. В.Л. Голубев, А.М. Вейн. «Неврологические синдромы. Руководство для вра­чей»; / Голубев В.Л., Вейн А.М. Издательство «Эйдос Медиа», 2002. - 832 с.
6. Кузенков Н.П., Логинов В.М., Никольская О.Н., Прокопенко С.В. Алгоритм классификации речевых патологий при органических поражениях голов­ного мозга // Информационные процессы. - 2009. - Т. 9, № 3. - C. 121-137. URL: <http://www.jip.ru/2009/121-137-2009>. pdf (дата обращения 06.10.2013).
7. Куль Т.П., Меженная М.М., Осипов А.Н. Алгоритм цифровой обработки ре­чевых сигналов в норме и патологии / Т.П. Куль, М.М. Меженная, А.Н. Оси­пов // Тезисы. 13 Международная молодежная научно-техническая конфе­ренция «Современные проблемы радиоэлектроники и телекоммуникаций, РТ-2017» Севастополь, 2017.
8. Кузенков Н.П., Логинов В.М., Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю. Статистиче­ское описание речи человека при органических нарушениях центрально­го отдела речевого аппарата // Нелинейный мир. - 2012. - № 4. - С. 247-255.
9. Скляров О.П. V/U - ритм речи при чтении как индикатор состояния функ­ции речевого дыхания у заикающихся // Техническая акустика. - 2004. - Т. 4. - С. 163-173.
10. Скляров О.П. Фракталы и крупномасштабная временная структура акусти­ческого речевого сигнала и музыки // Техническая акустика. - 2004. - Т. 4. - С. 224-233.
11. Gomez P., Martinez R., Diaz F., Lazaro C., Alvarez A., Rodellar V., and Nietro V. Voice Pathology Detection by Vocal Cord Biomechanical Parameter Estimation. In: Nonlinear Analyses and Algorithms for Speech Processing, Berlin: Springer, 2005. - P. 242-256.
12. Henriquez P., Alonso J.B., Ferrer M.A., Travieso C.M., Godino-Llorente J.I., Diaz-de­Maria F. Characterization of healthy and pathological voice through measures based on nonlinear dynamics // IEEE Trans Audio Speech Lang Processing. - 2009. - No. 17(6). - P. 1186-1195.
13. Chou M., Jiang J.J., Rahn III D.A., and Zhang Y. Phonatory Impairment in Parkinson’s Disease: Evidence from Nonlinear Dynamic Analysis and Perturbation Analysis. J. Voice. 2007. - Vol. 21. P. 64-71.
14. Scalassara P.R., Dajer M.E., Maciel C.D., Guido R.C., Pereira J.C. Relative entropy measures applied to healthy and pathological voice characterization // Applied Mathematics and Computation. - 2009. - Vol. 207. - Issue 1. - P. 95-108.
15. Hennquez P., Alonso J.B., Ferrer M.A., Travieso C.M., Godino-llorente J.I., and D^az-de-Mar^a F. Characterization of healthy and pathological voice through measures based on nonlinear dynamics // Ieee transactions on audio, speech, and language processing. 2009. - Vol. 17, No. 6. - P. 1186-1195.
16. Malyska N., Quatieri T.F., Sturim D. Automatic dysphonia recognition using biologically-inspired amplitude-modulation features // Acoustics, Speech, and Signal Processing. - 2005. - Proceedings. (ICASSP ‘05). IEEE International Conference on (Vol. 1). - P. 873-876.
17. Э. Оппенгейм. Применение цифровой обработки сигналов / Э. Оппен­гейм. - М. Мир, 1980.
18. Ахмад, Х.М. Введение в цифровую обработку речевых сигналов : учеб. по­собие / Х.М. Ахмад, В.Ф. Жирков.; Владим. гос. ун-т. - Владимир : Изд-во Вла- дим. гос. ун-та, 2007. - 192 с.
19. Райгайян, Р.М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход / Райгайян Р.М. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. - 440 с.

УДК 616.8-009.17:616.24-008.4

Галиевская О.В.1, Чечик Н.М.2, Корбут Т.В.1, Гвищ Т.Г.1, Лихачев С.А.1, Рушкевич Ю.Н.1 1 Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

2 Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Скрининговое исследование функции дыхания во время ночного сна при миастении гравис

Резюме

В статье описаны особенности дыхательных нарушений (ДН) и инсомнии у пациентов с миастенией гравис (МГ). Обращается внимание на необходи­мость раннего выявлении ДН и нарушений сна при МГ, которые часто носят латентный характер и постепенно приводят к декомпенсации заболевания и ухудшению прогноза.

**Ключевые слова:** миастения гравис, дыхательные нарушения, инсомния, по­лисомнография.

**Введение**

Миастения гравис (МГ) - аутоиммунное заболевание, проявляющееся пато­логической утомляемостью различных мышечных групп и вовлекающее в ряде случаев в патологический процесс дыхательную мускулатуру. Ключевым зве­ном патогенеза данного заболевания является образование различных ауто­антител к мышечной мембране синапса [1].

Выявление дыхательных нарушений (ДН), особенно во время ночного сна, при МГ сохраняет свою актуальность в связи с ростом заболеваемости и нали­чием взаимосвязи между степенью тяжести заболевания и состоянием дыха­тельной и бульбарной мускулатуры [1]. Кроме того, необходимо обращать вни­мание на нарушения самого сна, часто выявляемые у пациентов с нервно-мы­шечными заболеваниями и приводящие к снижению дневной активности, социальной и бытовой дезадаптации, а также снижению качества сна и жизни.

**Цель исследования**

Проанализировать функцию дыхания пациентов с миастенией гравис во время ночного сна с использованием полисомнографического исследования, а также выявить особенности сна при МГ.

Материалы и методы

Полисомнография (ПСГ) была выполнена 29 пациентам с миастенией гравис без жалоб на нарушения дыхания. Среди обследованных было 10 мужчин (34%) и 19 женщин (66%), медиана возраста составила 57 [33; 67] лет, мин/макс воз­раст - 21/85 лет. Среди обследованных было 28 пациентов с генерализованной формой миастении (97%) и один (3%) с глазной формой. Среди пациентов с ге­нерализованной формой было 18 человек (64%) с бульбарными нарушениями. По степени тяжести пациенты распределились следующим образом: с классом тяжести 1 выявлен один пациент (3,4%), 2а и 2б - по два (по 6,8%), 3а - шесть (21%), 3б - одиннадцать (38%), 4а - два (6,8%), 4б - пять (17,2%). Диагностика проводилась с помощью портативного полисомнографа Polymate YH-1000C (ВМС, Китай), который предназначен для регистрации таких показателей, как сатурация (насыщение крови кислородом, обозначается как SpO2), положение тела во сне, движение потока воздуха через полость рта и носа, движение груд­ной и брюшной стенок, звук храпа. Степень тяжести дыхательных нарушений определялась на основании значения индекса апноэ/гипопноэ (AHI - в норме до 5 - количество эпизодов апноэ и гипопноэ в течение одного часа во время сна): легкая - 5-15, средней тяжести - 15-30, тяжелая - 30 и более эпизодов/час. Также для оценки функции дыхания изучался индекс десатурации (ODI - в нор­ме до 5) - количество эпизодов апноэ в течение одного часа сна со снижением сатурации на 4% и более, сатурация средняя (SpO2mean - в норме более 95%) - среднее значение уровня насыщения гемоглобина крови кислородом за время сна и минимальная (SpO2 min - в норме более 90%) - минимальное ее значе­ние за время регистрации. Для изучения сна в исследовании был использован индекс выраженности бессонницы (ISI, перевод Даниленко К.В., 2011), который представляет собой опросник, состоящий из 7 пунктов с количеством баллов от 0 до 4 в каждом из вопросов и применяется для оценки восприятия инсомнии пациентом. По сумме баллов оценивался результат: 0-7 баллов - норма, 8-14 баллов - легкие, 15-21 - умеренные, 22-28 - выраженные нарушения сна. Ста­тистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10, результаты представляли в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей.

**Результаты и обсуждение**

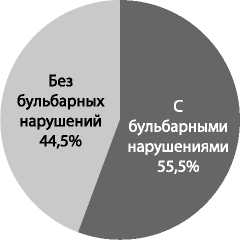
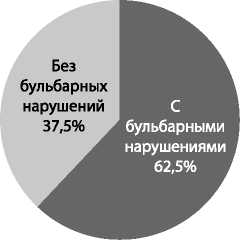
Для выявления нарушений сна выполнено анкетирование 21 пациента с МГ. Индекс выраженности бессонницы повышен более чем в половине слу­чаев - у 11 (52%) пациентов, среди которых 7 (64%) с бульбарными наруше­ниями, 3 (27%) без них и 1 (9%) с глазной формой МГ, что указывает на более частые нарушения сна у пациентов с бульбарными нарушениями. Медиана составила 8,0 [3,0; 11,0], мин/макс 0/22. По степени тяжести выявлено 10 (91%) пациентов с легкими нарушениями и 1 (9%) с выраженными. Обращает на себя внимание большое количество пациентов с МГ, неудовлетворенных сном, -

20 (95%) опрошенных и связанное с этим снижение повседневной активности у подавляющего большинства - у 15 (71%) пациентов.

Полисомнографическое исследование выполнено 29 пациентам с МГ, и при анализе данных были получены следующие результаты. AHI повышен у боль­шинства обследованных - 16 (55%) пациентов, среди которых все пациенты были с генерализованной формой МГ и 10 из них (62,5%) с бульбарными на­рушениями (рис. 1), медиана составила 5,3 [2,5; 8,5], мин/макс 0,3/22,9. Легкое повышение AHI выявлено у 12 пациентов (75%) и умеренное (15-30) у четырех (25%). С классом тяжести 1 пациентов не было, 2а - два пациента (12,5%), 2б - один (6,25%), 3а - три (18,75%), 3б - семь (43,75%), 4а - один (6,25%), 4б - два (12,5%). В проведенном исследовании ночного сна повышение AHI от легкого до умеренного выявлено более чем у половины обследованных пациентов с МГ, при этом практически 2/3 пациентов оказались с бульбарными нарушениями.

ODI повышен у 18 пациентов (62% обследованных), среди которых 17 па­циентов (94%) с генерализованной формой и 10 из них (59%) с бульбарными нарушениями (рис. 2), медиана - 5,3 [3,8; 8,3], мин/макс 1,2/15,7. С классом тя­жести 1 выявлен один пациент (5,5%), 2а и 2б - по одному (по 5,5%), 3а - четыре (22%), 3б - семь (39,5%), 4а и 4б - по два (по 11%). Также как и AHI, повышенный ODI выявлен более чем в половине случаев и преимущественно у пациентов с бульбарными нарушениями.

SpO2 min снижена у 28 пациентов (97%), из них 18 пациентов (64%) с буль­барными нарушениями (рис. 3). У 13 пациентов (46%) выявлено легкое сни­жение, умеренное у 8 (29%), выраженное у 7 (25%), медиана 79% [64; 86] мин/ макс 31/94.



**Рис. 1. Распределение пациентов с МГ с повышенным AHI**

**Рис. 2. Распределение пациентов с МГ с повышенным ODI**



**С бульбарными нарушениями 64%**

**Рис. 3. Распределение пациентов с МГ со сниженным SpO2 min**

**Без  
бульбарных  
нарушений  
36%**

**Без бульбарных нарушений 44,5%**

**бульбарными нарушениями**

**55,5%** *А*

**Рис. 4. Распределение пациентов с МГ со сниженным SpO2 mean**

SpO2 mean снижена у 18 пациентов (62%), из них 10 пациентов (55,5%) с бульбарными нарушениями (рис. 4), все с легкими нарушениями, медиана 95% [94; 96] мин/макс 93/98. Снижение SpO2 min выявлено в подавляющем большинстве случаев и в 2/3 случаев выявлено снижение SpO2 mean, при этом чаще вовлечены в патологический процесс пациенты с бульбарными на­рушениями, что говорит о наличии латентной гипоксемии и нахождении этой категории в зоне риска по развитию ДН.

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлено повышение респираторных индексов (AHI и ODI), а также снижение уровня насыщения ар­териальной крови кислородом (сатурация) у пациентов с МГ с преобладани­ем данных изменений среди пациентов с бульбарными нарушениями. Кроме того, в ходе анкетирования обнаружена высокая частота нарушений сна при МГ. Выявленные изменения свидетельствуют о высокой частоте ДН и наруше­ний сна среди пациентов с бульбарными нарушениями при МГ, которые, одна­ко, часто носят латентный характер, снижая не только качество сна и качество жизни пациентов, но и ухудшая течение и прогноз заболевания.

Поэтому комплексное обследование пациентов с МГ позволяет выявить изменение структуры сна и дыхательные нарушения на субклиническом уров­не, что необходимо для своевременной коррекции данных расстройств и про­филактики серьезных осложнений.

**Заключение**

В настоящее время МГ является хорошо изученным заболеванием, однако данные о встречаемости респираторных расстройств у пациентов с МГ еди­ничны и отсутствуют сведения об особенностях дыхательных нарушений в зависимости от формы и степени тяжести заболевания.

В зависимости от изучаемого признака в классификации МГ выделяют сле­дующие ее формы: глазная и генерализованная; с ранним и поздним началом; тимомогенная и без тимомы; серопозитивная и серонегативная.

При постановке диагноза МГ общепринято использование классификации Американской ассоциации неврологов, основанной на оценке тяжести кли­нических проявлений МГ по пятибалльной шкале MGFA (The Myasthenia Gravis Foundation of America) и распространенности патологического процесса [2], где первая стадия характеризуется изолированной слабостью окулярных мышц, а пятая проведением интубации. При этом дыхательные расстройства встречаются при любой степени тяжести генерализованной формы МГ, что требует изучения частоты встречаемости ДН в зависимости от степени тяже­сти заболевания.

Дебютом МГ чаще являются глазные симптомы (птоз и/или диплопия) и в 80% случаев происходит генерализация заболевания [1], вовлекая в патоло­гический процесс в том числе и дыхательную мускулатуру (мышцы верхних дыхательных путей, межреберные мышцы, диафрагма, мышцы брюшного пресса, а также лестничные, грудино-ключично-сосцевидные, трапециевид­ные, большие и малые грудные и другие). Частота поражение мышц при МГ, участвующих в акте дыхания, по некоторым данным достигает 30% случаев [3]. Однако респираторные нарушения часто просматриваются в связи с дли­тельным существованием в латентной форме преимущественно во время ночного сна и в течение длительного времени предшествуют респираторной недостаточности во время бодрствования [4], постепенно приводя к деком­пенсации заболевания. Так, в нашем исследовании было выявлено снижение насыщения крови кислородом, увеличение индексов апноэ и гипопноэ, что свидетельствует о наличии у большинства ДН различной степени выраженно­сти при отсутствии жалоб со стороны пациента.

Наряду с существованием скрытых дыхательных нарушений при МГ со стабильным течением нередки нарушения сна, которые также остаются без должного внимания. Так, синдром обструктивного апноэ сна при МГ встре­чается в 36% случаев по сравнению с ожидаемыми 15-20% случаев в общей популяции, а дневная сонливость в 11% случаев по сравнению с 3% в общей популяции [5], что приводит к нарушению памяти и ухудшению умственных способностей пациентов [6, 7]. В нашем исследовании на примере результатов проведенного анкетирования показана высокая частота встречаемости инсо­мнии у пациентов с МГ, которая выявляется при детальном расспросе.

Известно, что в норме во время сна происходит угнетение активности ды­хательной мускулатуры (кроме диафрагмы) и снижение вентиляции легких, однако в совокупности со слабостью мышц верхних дыхательных путей яв­ляется частым осложнением течения нервно-мышечных заболеваний [8], что приводит к усугублению дыхательных нарушений во время сна, ночной гипо­ксемии, ухудшению газообмена, пробуждениям и фрагментации сна, сниже­нию дневной активности [9, 10, 11].

Также в ходе проведения обследования необходимо обращать внимание на содержание антител к ацетилхолиновым рецепторам в крови пациента, поскольку их отсутствие говорит о наличии серонегативной формы, которая поражает бульбарную мускулатуру в 90% и дыхательную в 65% случаев [12].

Примерно у 30% пациентов с миастенией гравис в течение заболева­ния развивается слабость дыхательной мускулатуры и около 15-20% из них нуждаются в респираторной поддержке [13].

В лечении ДН кроме искусственной вентиляции легких, имеющей ряд тяжелых осложнений, существует неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), которая позволяет избежать интубации и пролонгированной вентиляции лег­ких, снижая частоту дыхательных осложнений и продолжительность нахожде­ния в отделении интенсивной терапии [14]. Использование данной методики может не только улучшить качество жизни, но и увеличить выживаемость па­циентов с нервно-мышечными заболеваниями (НМЗ) [15].

Без своевременно принятых мер по коррекции ДН и инсомнии у пациен­тов с МГ данные изменения могут привести к декомпенсации течения заболе­вания и вызвать тяжелые осложнения. Поэтому раннее выявление этих нару­шений необходимо для профилактики серьезных последствий, что невозмож­но без проведения периодического всестороннего обследования пациентов с миастенией гравис (с обязательным проведением полисомнографического исследования в период ночного сна).

**Литература**

1. Berrih-Aknin S., Frenkian-Cuvelier M., Eymard B. (2014) Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity*, vol. 48-49, pp. 143-148. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.003.
2. Jaretzki A., Barohn R.J., Ernstoff R.M. et al. (2000) Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *The Annals of thoracic surgery,* vol. 70, no 1, pp. 327-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> pubmed/10921745.
3. Lai Y.C., Chen J.Y., Wu H.D. et al. (2016) Sleep Disordered Breathing Mimicking Myasthenia Crisis in a Patient with Myasthenia Gravis. *Journal of clinical sleep medicine*, vol. 12, no5, pp. 767-769. doi: 10.5664/jcsm.5816.
4. Piper A. (2002) Sleep abnormalities associated with neuromuscular disease: pathophysiology and evaluation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, vol. 23, no 3, pp. 211-9. doi: 10.1055/s-2002-33029.
5. Keesey J.C. (1999) Does myasthenia gravis affect the brain? *Journal of Neurological Sciences*, vol. 170, no 2, pp. 77-89.
6. Stepansky R., Zeitlhofer J. (2001) Myasthenia gravis and sleep. *Wiener Klinische Wochenschrift,* vol.113, no 7-8, pp. 285-287.
7. Gajdos P. (2004) Seronegative myasthenia gravis. *Revue neurologique (Paris)*, vol. 160, no 2, pp. 159-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> pubmed/?term.
8. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. (ed.) (2009) *Nevrologiya: natsional’noe rukovodstvo* [Neurology: national leadership]. Moscow: GEOTAR­Media. (in Russian)
9. Nicolle M.W., Rask S., Koopman W.J., George C.F., Adams J., Wiebe S. (2006) Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, vol. 67, no 1, pp. 140-142. doi: 10.1212/01.wnl.0000223515.15691.26.
10. Annane D., Orlikowski D., Chevret S. (2014) Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *The Cochrane database of systematic reviews,* vol. 13, no 12: CD001941. doi: 10.1002/14651858.CD001941.pub3.
11. Perrin C., D’Ambrosio C., White A., Hill N.S. (2005) Sleep in restrictive and neuromuscular respiratory disorders. *Seminars in respiratory and critical care medicine,* vol. 26, no 1, pp. 117-130. doi: 10.1055/s-2005-864205.
12. Fernandes Oliveira E., Nacif S.R., Alves Pereira N., Fonseca N.T., Urbano J.J., Perez E.A., Cavalcante V., Santos Oliveira C., Insalaco G., Oliveira A.S., Oliveira L.V. (2015) Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *Journal of physical therapy science,* vol. 27, no 6, pp. 2013-8. doi: 10.1589/jpts.27.2013.
13. Fermin A.M., Afzal U., Culebras A. (2016) Sleep in Neuromuscular Diseases. *Sleep Medicine Clinics,* vol. 11, no 1, pp. 53-64. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.005. Epub 2016 Jan 9.
14. Seneviratne J., Mandrekar J., Wijdicks E.F., Rabinstein A.A. (2008) Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Archives of neurology*, vol. 65, no 1, pp. 54-58. doi: 10.1001/archneurol.2007.1.
15. Culebras A. (2005) Sleep and neuromuscular disorders. *Neurologic Clinics,* vol. 23, no 4, pp. 1209-1223.

УДК 616.831-048.65:616:858]:544.076.32

Лихачев С.А., Алексеевец В.В., Буняк А.Г., Ващилин В.В.

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

Тактика определения ядер мишеней для глубокой стимуляции мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и результаты установки электродов

Резюме

В статье представлены современные подходы к хирургическому лечению болезни Паркинсона (БП) с использованием глубокой стимуляции мозга. Ав­торами проведен анализ и представлены результаты тактики выбора ядер мишеней для установки электродов, параметров программирования и кор­рекции медикаментозной терапии у пациентов с БП. Полученные результаты демонстрируют важность определения ядер мишеней для имплантации элек­тродов на этапе планирования операции с учетом индивидуальных особенно­стей пациентов с БП при использовании DBS-технологий.

**Введение**

В основе глубокой электростимуляции мозга (Deep Brain Stimulation - DBS) при болезни Паркинсона (БП) - целенаправленное воздействие на такие структуры мозга, как вентролатеральная группа ядер таламуса (Vim), внутрен­ний сегмент бледного шара (GPi), субталамическое ядро (STN) и другие, кото­рые регулируют активность экстрапирамидной системы и осуществляют кон­вергенцию ее связей с центральной нервной системой на различных уровнях [2, 5, 9]. Патофизиологические механизмы при паркинсонизме представляют собой патологически разбалансированную активность в двигательных путях, которую можно нивелировать путем прямой электростимуляции с заданным ритмом нейронов STN, GPi, Vim [3, 4].

Вопрос о стереотаксическом оперативном лечении пациентов с БП рас­сматривается при отсутствии эффекта от консервативной терапии, наличии побочных эффектов леводопасодержащих лекарственных средств, принимае­мых в оптимальной дозе [1, 3]. Хирургическое лечение с использованием DBS, как и другие способы лечения БП, не устраняет заболевание, но позволяет уменьшить такие проявления болезни, как гипокинезия, ригидность, инвали- дизирующий тремор, выраженные моторные флюктуации и леводопаиндуци- рованные дискинезии. Использование DBS может улучшить эффективность медикаментозной терапии и позволяет снизить дозы принимаемых лекар­ственных средств [4, 7, 9].

Глубокая нейростимуляция мозга начинает проводиться после импланта­ции четырехконтактных электродов в ядра-мишени с двух сторон в подкор­ковых образованиях головного мозга. Электроды соединяются коннекторами с нейростимулятором, имплантированным подкожно в подключичной обла­сти. При включении стимулятора подаются высокочастотные электрические импульсы в ядра-мишени. В зависимости от мишени воздействия получаются разные эффекты стимуляции. На предоперационном этапе выявляются наи­более инвалидизирующие моторные проявления заболевания, определение которых влияет в дальнейшем на выбор ядра-мишени [6, 8, 10].

В послеоперационный период настройка работы нейростимулятора и коррекция противопаркинсонической терапии проводятся с учетом ядер ми­шеней, где установлены электроды, и индивидуальных особенностей пациен­та [7, 11].

**Цель исследования**

Проанализировать тактику определения ядер мишеней для глубокой сти­муляции мозга у пациентов с БП и оценить результаты установки электродов.

**Материалы и методы**

В группу исследования вошли пациенты с БП, прошедшие отбор для опе­ративного вмешательства с использованием глубокой стимуляции мозга в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, где хирургическое лечение с использо­ванием глубокой стимуляции мозга проводится с 2011 года. Все пациенты на этапе отбора проходили тестирование с помощью: унифицированной рей­тинговой шкалы оценки проявлений БП (UPRDS) в два этапа - в состояниях «выключения» (off) и «включения» (on), шкалы повседневной активности Schwab&England и опросника PDQ-39 для оценки качества жизни, шкалы Mini mental State Examination (MMSE) и теста рисования часов для оценки когни­тивных функций, шкалы депрессии позднего возраста GDS-15 для выявления признаков депрессии. До оперативного вмешательства пациентам проводи­лась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппарате с силой магнитного поля не менее 1,5 Тесла с внутривенным усилением в стан­дартной дозе. На следующем этапе выполнялось компьютерное планирова­ние оперативного вмешательства, в ходе которого рассчитывались координа­ты выбранного ядра, траектория хода инструмента и точки доступа. Данные вычисления проводились с учетом имеющейся анатомии сосудов и структур головного мозга. Подбор параметров электростимуляции и коррекция меди­каментозной терапии после имплантации электродов и нейростимулятора проводилась персонифицированно с учетом выбранного ядра-мишени и кор­ректируемых симптомов.

**Результаты и обсуждение**

В РНПЦ неврологии и нейрохирургии наблюдалось 52 пациента после им­плантации электродов в глубокие ядра головного мозга и нейростимулятора в подключичную область. Из них - 28 мужчин, 24 женщины. Возраст пациентов от 31 до 68 лет (средний возраст 55,98±7,04 лет). У всех пациентов подтверж­ден диагноз идиопатическая БП, из них 2-2,5-й стадий по Хен-Яру - 32 чело­века, 3-й стадии по Хен-Яру - 18 человек, 4-й стадии по Хен-Яру - 2 человека. Длительность заболевания до оперативного лечения от 4 до 20 лет (среднее значение 11,36±3,97 года).

Таблица 1

Характеристика пациентов до оперативного вмешательства в зависимости от выбора ядра-мишени

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Характеристика паци­ентов** | **STN (n=40)** | **GPi (n=9)** | **Vim (n=3)** | **Все паци­енты (n=52)** |
| Пол  Мужчины Женщины | 24  16 | 2  7 | 1  2 | 28  24 |
| Возраст, лет (mean±SD) | 56,6±7,5 | 52,3±7,6 | 59,7±8,7 | 55,98±7,04 |
| Длительность заболева­ния, лет, (mean±SD) | 11,1±3,9 | 12,6±4,6 | 10,2±3,6 | 11,36±3,97 |
| Длительность приема L-допа-препаратов, лет, (mean±SD) | 8,2±3,6 | 9,8±3,8 | 8,3±2,3 | 8,3±3,7 |
| Наличие моторных флюк­туаций, человек | 40 | 5 | 1 | 46 |
| Длительность лево- допаиндуцированных дискинезий, лет, (Ме (0,25;  0,75)) | 1 (0; 3) | 2,5 (2; 5,5) | 1 (0; 1) | 1 (0; 3) |
| Леводопаэквивалентная доза, ЛЭД, мг, (mean±SD) | 1130,0±315,6 | 1051,4±337,6 | 791,6±142,2 | 1078,8±342,6 |
| III ч UPDRS off (баллы), (mean±SD) | 44,6±15,3 | 43,3±20,1 | 58,0±2,8 | 45,1±15,4 |
| III ч UPDRS off-on (%), (mean±SD) | 65,8±13,7 | 68,8±13,8 | 40,8±9,8 | 64,5±13,9 |

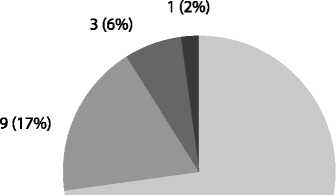
Выбор ядер-мишеней у пациентов проводился с учетом наиболее инва- лидизирующей симптоматики, и их распределение было следующим: STN - 40 пациентов, GPi - 9 пациентов, Vim - 3 пациента.

Характеристика пациентов в зависимости от выбранного ядра-мишени до оперативного вмешательства представлена в табл. 1.

Выбор ядер-мишеней у пациентов и их распределение представлено на рис. 1.

В STN с двух сторон электроды установлены у 40 человек (77%), из них 24 мужчины и 16 женщин, средний возраст 56,6±7,5 года, длительность за­болевания 11,1±3,9 года, длительность приема леводопасодержащих ле­карственных средств (ЛСЛС) 8,2±3,6 года, среднее значение эквивалентной дозы леводопы (ЛЭД) до операции 1130,0±315,6, среднее значение количе­ства баллов по III ч UPDRS в off-период составило 44,6±15,3, у всех пациентов были моторные флюктуации, что представлено в табл. 1. Основными инвали- дизирующими проявлениями заболевания у пациентов из группы STN были гипокинезия и ригидность, а также моторные флюктуации в виде феномена «включения-невключения», замедленного начала действия ЛСЛС, отсутствия «включения», «истощения» конца дозы. Кроме вышеперечисленных симпто­мов имели место лекарственные дискинезии от легкой до умеренной степени

**STN GPI ■ VIM ■ STN(S)+GPI(D)**



**39 (75%)**

**Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от выбора ядра-мишени для имплантации электродов**

Таблица 2

Электрические параметры нейростимуляции у пациентов с DBS STN, DBS Gpi, DBS Vim через 1 месяц после имплантации электродов и нейростимулятора

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Электрические пара­метры** | **STN, число па­циентов (число электродов)** | **GPi, число па­циентов (число электродов)** | **Vim, число па­циентов (число электродов)** |
| Тип стимуляции  1 контакт активный | 39 (78) | 9 (19) | 3 (6) |
| 2 контакта активных | 1 (1) | 0 | 0 |
| Частота импульса  <130 Hz | 32 (64) | 8 (17) | 2 (4) |
| >130 и <180 Hz | 8 (15) | 1 (1) | 1 (2) |
| >180 Hz | 0 | 0 | 0 |
| mean±SD | 133,64±9,29 | 131,43±7,56 | 130,4±6,49 |
| Длина импульса 60 ps | 29 (59) | 6 (13) | 2 (3) |
| 90 ps | 9 (17) | 3 (6) | 1 (1) |
| >90 ps | 2 (4) | 0 | 1 (2) |
| mean±SD | 67,27±15,06 | 66,43±14,96 | 65,56±14,5 |
| Вольтаж (V, mean±SD) | 2,62±1,06 | 2,48±0,92 | 2,29±0,8 |

выраженности, недостаточно купируемые адекватными схемами противопар- кинсонической терапии. На фоне хронической стимуляции STN у всех 40 па­циентов значительно уменьшились основные инвалидизирующие симптомы заболевания, такие как гипокинезия, ригидность, снизилась интенсивность тремора в конечностях при его наличии до оперативного вмешательства. Удалось скорректировать моторные флюктуации по типу феномена «включе­ния-невключения», отсутствия «включения» и «истощения» конца дозы, уве­личилась длительность периода включения до 3-4 часов за счет постоянной нейростимуляции STN. Как видно из табл. 2, у пациентов с DBS STN началь­ные показатели программирования были следующими: вольтаж от 0,5 до 5,5 V (со средним значением 2,62±1,06), частотой импульса от 120 до 160 Hz (со средним значением 133,64±9,29), длиной импульса от 60 до 120 |as (со средним значением 67,27±15,06). На этом фоне было достигнуто уменьшение среднего значения количества баллов по III ч UPDRS в off-период в 3,6 раза до 12,5±4,8, среднее значение эквивалентной дозы леводопы уменьшилось в 1,9 раз по сравнению с дооперационным уровнем и составило 555,8±212,8 мг (табл. 3).

В GPi c двух сторон электроды установлены у 9 человек (17%), из них 2 мужчин и 7 женщин, средний возраст 52,3±7,6, длительность заболевания 12,6±4,6 года, длительность приема ЛСЛС 9,8±3,8 года, среднее значение ЛЭД до операции - 1048,7±337,6, длительность леводопаиндуцированных

Таблица 3

Показатели ЛЭД и количество баллов по III ч UPDRS off медикаментозного периода у пациентов через 1 месяц после оперативного вмешательства в зависимости от выбора ядра-мишени

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **STN (n=40)** | **GPi (n=9)** | **Vim (n=3)** | **Все пациенты (n=52)** |
| III ч UPDRS off, баллы (mean±SD) | 12,5±4,8 | 11,7±5,4 | 26,0±5,7 | 13,3±6,6 |
| ЛЭД, мг (mean±SD) | 555,8±212,8 | 630,0±210,9 | 599,3±162,4 | 587,2±211,5 |

дискинезий представлена медианой значений и составила 2,5 (2; 5,5) года, среднее значение количества баллов по III ч UPDRS в off-период составило 43,3±20,1, моторные флюктуации наблюдались у 5 человек, что представлено в табл. 1. У пациентов данной группы из симптомов заболевания преобладали лекарственные дискинезии в виде дискинезий пика дозы либо двухфазных, а также дистонии периода выключения на фоне использования различных комбинаций медикаментозной противопаркинсонической терапии. На фоне хронической стимуляции GPi у всех пациентов регрессировали дискинезии и дистонические проявления. Как видно из табл. 2, у 9 пациентов с DBS Gpi начальные показатели нейростимуляции были следующие: вольтаж от 1,5 до 3 V (со средним значением 2,48±0,92), частотой импульса от 130 до 140 Hz (со средним значением 131,43±7,56), длиной импульса от 60 до 90 |as (со средним значением 66,43±14,96). На этом фоне было достигнуто уменьшение среднего значения количества баллов по III ч UPDRS в off-период в 3,7 раза до 11,7±5,4 балла, среднее значение ЛЭД снизилось в 1,6 раза через 1 месяц после опера­ции - 630±210,9 мг, что меньше, чем при стимуляции STN (табл. 3). Это связано с тем, что стимуляция GPi эффективна для коррекции лекарственных диски­незий и малоэффективна либо неэффективна для таких проявлений БП, как гипокинезия, ригидность и тремор, для коррекции которых пациенты продол­жают прием ЛСЛС в адекватной дозе.

В Vim с двух сторон электроды имплантированы 3 пациентам (6%), 1 муж­чине и 2 женщинам, средний возраст 59,7±8,7 года, длительность заболева­ния 10,2±3,6 года, длительность приема ЛСЛС 8,3±2,3 года, среднее значение ЛЭД до операции 791,6±142,2 мг, среднее значение количества баллов по III ч UPDRS в off-период составило 58,0±2,8 балла, что представлено в табл. 1. Наиболее инвалидизирующим симптомом заболевания у 3 пациентов из группы Vim был выраженный тремор конечностей, плохо купируемый меди­каментозно. Как видно из табл. 2, у пациентов с DBS Vim начальные показате­ли нейростимуляции были следующие: амплитуда от 0,6 до 3,2 V (со средним значением 2,29±0,8), частотой импульса от 130 до 160 Hz (со средним значе­нием 130,4±6,49), длиной импульса от 60 до 120 ps (со средним значением 65,56±14,5). На фоне нейростимуляции Vim значительно уменьшилась интен­сивность тремора в конечностях. Было достигнуто уменьшение среднего зна­чения количества баллов по III ч UPDRS в off-период в 2,23 раза до 26,0±5,7 балла, среднее значение ЛЭД снизилось в 1,3 раза через 1 месяц после опера­ции - 599,3±162,4 мг, что представлено в табл. 3. Показатель ЛЭД после опера­ции снизился меньше, чем при стимуляции STN и GPi.

У одной пациентки, 64 года, длительность заболевания 9 лет, длительность приема ЛСЛС 8 лет. Первоначально электроды были установлены в STN для коррекции гипокинезии и скованности и выставлены следующие параметры стимуляции: вольтаж 1,5 V с двух сторон, длина импульса 60 ps, частота им­пульса 130 Hz. Через 5 месяцев у пациентки произошла миграция левого элек­трода, в связи с чем была проведена реимплантация электрода в STN слева. На 12-е сутки после реимплантации у нее развился гемибаллизм в правых конеч­ностях с плохой компенсацией на фоне медикаментозной коррекции. Было принято решение левый электрод переустановить в GPi с перепрограммиро­ванием параметров нейростимуляции. Развитие гемибаллизма было связано с появлением очага ишемии в области STN слева после реимплантации элект­рода. После переустановки электрода в GPi и коррекции работы нейростиму­лятора гемибаллизм в правых конечностях был купирован.

**Заключение**

Проведенное исследование показало, что у 40 пациентов (77%) электроды имплантированы в STN с целью коррекции основных проявлений заболева­ния - ригидности, гипокинезии, тремора и достигнуто уменьшение среднего значения количества баллов по III ч UPDRS в off-период в 3,6 раза, ЛЭД в 1,9 раза. У 9 человек (17%) ядром-мишенью с двух сторон явилось GPi с целью коррекции лекарственных дискинезий в виде дискинезий пика дозы либо двухфазных, а также дистонии периода выключения. Было достигнуто умень­шение среднего значения количества баллов по III ч UPDRS в off-период в 3,7 раза, ЛЭД в 1,6 раза. Трем пациентам (6%) электроды были установлены в Vim с целью коррекции выраженного тремора конечностей, плохо купируемого медикаментозно. Уменьшение среднего значения количества баллов по III ч UPDRS в off-период составило 2,23 раза, ЛЭД - 1,3 раза. У одной пациентки с электродами, имплантированными в STN, левый электрод был переустанов­лен в GPi с целью купирования развившегося гемибаллизма в правых конеч­ностях.

Определение ядра мишени для установки электродов имеет важное значе­ние на этапе планирования оперативного вмешательства для наиболее адек­ватной коррекции симптомов заболевания у каждого конкретного пациента.

Литература

1. Загоровская, Т.Б. Алгоритм отбора пациентов с болезнью Паркинсона для хирургического лечения с применением глубокой стимуляции мозга / Т.Б. Загоровская, А.В. Ширшов, С.Н. Иллариошкин // Атмосфера. Нервные болезни. - 2010. - №3.- С. 8-12.
2. Иллариошкин, С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. Consilium Medicum Приложение Ревматология/Неврология. - 2010. - № 3. - С. 2-7.
3. Иллариошкин, С.Н. Возможности инвазивных методов лечения разверну­тых стадий болезни Паркинсона : методические рекомендации / С.Н. Илла- риошкин, Е.Ю. Федотова, Ю.А. Селиверстов. - Москва, 2017. - 54 с.
4. Benabid, A. L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson’s disease / A.L. Benabid, S. Chabardes, J. Mitrofanis, P. Pollak // Lancet Neurol. - 2009. - vol. 8. - P. 67-81.
5. 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. - P. 5-15.
6. Follett, K.A. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson’s disease / К.А. Follett // N. Engl. J. Med. - 2010. - vol. 362. - pp. 2077-2091.
7. Moro, E. Subthalamic nucleus stimulation improvements in outcome with reprogramming / E. Moro, Yu-Yan W. Poon // Arch Neurol. - 2006. -vol. 63. - no 9. - P. 1266-1272. doi:10.1001/archneur.63.9.1266.
8. Odekerken, V.J .Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson’s disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. / V.J. Odekerken et al. // Lancet Neurol. - 2013. Jan12 (1). - P. 37-44.
9. Sidiropoulos, C. Surgical Treatment of Parkinson’s Disease / C. Sidiropoulos // Current Treatment Options in Neurology, 2012. - vol. 14. - P. 211-212.
10. Timmermann, L. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson’s disease (the VANTAGE study): a non­randomised, prospective, multicentre, open-label study / L. Timmermann et al. // The Lancet. - 2015. - V. 14, № 7. - P. 693-701.
11. Volkmann, J. Introduction to the Programming of Deep Brain Stimulators / J. Volkmann // Movement Disorders. - 2002. - vol. 17. - suppl. 3. - P. 181-187.

УДК 617.546-009.7-036.87612.8

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

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

Нейрофизиологические критерии оценки соматосенсорной дезинтеграции у пациентов с рецидивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями

по данным соматосенсорных вызванных потенциалов

Резюме

С помощью соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) изучены ней­рофизиологические параметры нейропластичности ЦНС у 61 пациента с реци­дивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями (РВПД), средний возраст 43,7±18 лет, и у 28 добровольцев в возрасте 40±16 лет. Результаты оцен­ки выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале и пока­зателей ССВП (латентность пиков N9, N13, N20, межпиковые интервалы N9-N13, N13-N20, N9-N20 при стимуляции срединных нервов; латентность пиков N30, N38, межпиковые интервалы N22-N30, N30-P38, N22-N38 при стимуляции боль­шеберцовых нервов; амплитуда корковых ответов ССВП N20-P23 при стимуля­ции срединных нервов и P38-N46 при стимуляции большеберцовых нервов) у пациентов с РВПД позволили объективизировать значимое замедление скоро­сти проведения афферентных импульсов в первичную соматосенсорную кору, наличие соматосенсорной дезинтеграции и угнетение активности коркового соматосенсорного анализатора, обусловленные рецидивирующим болевым синдромом. Предлагаемые диагностические нейрофизиологические критерии соматосенсорной дезинтеграции по данным ССВП могут использоваться для диагностики нарушения нейропластичности ЦНС у пациентов с РВПД.

Введение

Нейропластичность определяется как способность ЦНС адаптироваться к изменениям окружающей среды [1-3]. Было показано, что при повторяющих­ся длительных болевых синдромах может формироваться дезадаптивная ней­ропластичность, характеризующаяся нарушением кортикальной соматосен­сорной обработки афферентных стимулов и сенсомоторной дезинтеграцией на спинальном и корковом уровнях [4-9].

Функциональные изменения при передаче ноцицептивной информации и обработке болевых стимулов могут быть объективизированы с помощью ССВП, которые тесно связаны с восприятием боли, ее интенсивностью и от­ражают изменения в периферической и центральной нервной системе [10]. Было показано, что хроническая боль связана с утратой тонуса ингибирова­ния тактильных афферентов, что может влиять на количественные характе­ристики ССВП при стимуляции срединных и большеберцовых нервов у па­циентов с рецидивирующей и хронической поясничной болью [11]. Усиление афферентации со стороны проприорецепторов различных мягкотканных структур позвоночника вследствие механической дисфункции способствует возникновению неадекватных моторных паттернов и уменьшению корковых регуляторных влияний на соответствующие сегменты спинного мозга [12, 13].

Первичная соматосенсорная кора располагается в задней части постцен­тральной извилины, представляя третье поле Бродмана (3b) 1-2 в теменной доле головного мозга (ГМ). Одновременно это зона генерации пиков N20-P23 и P38-N46 ССВП. Париетальный пик N20 определяется контрлатерально к об­ласти стимуляции срединного нерва. Пик Р38 проецируется максимально в вертексной области при стимуляции большеберцового нерва.

У здоровых добровольцев пики N20 и Р38 отражают время ранней кор­ковой обработки сенсорного стимула в первичной соматосенсорной коре. Невральными генераторами пика N9 являются волокна плечевого сплетения. Пик N22 отражает активность спинного мозга на поясничном уровне в ответ на периферическую импульсацию. Амплитудно-временные характеристи­ки сенсорного ответа на периферическом и корковом уровнях позволяют объективизировать степень функциональных нарушений структур мозга. На качественные и количественные параметры пиков N20 и Р38 негативное влияние оказывает длительность вертеброгенного болевого синдрома, вы­зывающая угнетение нейрональной активности соматосенсорного анализа­тора и изменение кортикальной соматосенсорной обработки афферентных стимулов [14, 15].

Увеличение латентности корковых пиков N20 и Р38 и межпиковых ин­тервалов N9-N20 и N22-P38 ССВП свидетельствует о функциональной недо­статочности афферентных путей, начиная с уровня плечевого сплетения и верхне-поясничного уровня спинного мозга, в первичную сенсорную кору при стимуляции срединного и большеберцового нервов. Снижение ампли­туды N20-P23 и P38-N46 коркового ответа ССВП обусловлено угнетением зон его генерирования и обработки в первичной соматосенсорной коре или путей восходящей афферентации к данным областям.

Изменение передачи импульсов на корешковом, спинальном и корковом уровнях может сохраняться и после исчезновения механической причины боли, переходя в дезадаптивные, способствуя тем самым хронизации болево­го синдрома [14].

**Цель исследования**

Выделить нейрофизиологические критерии сенсомоторной дезинтегра­ции головного и спинного мозга у пациентов с РВПД с помощью ССВП.

**Материалы и методы**

Объектом исследования явился 61 пациент (33 мужчины и 28 женщин) с РВПД, средний возраст - 43,7±18 лет, давность последнего обострения до 10 недель до и после курса мануальной терапии (МТ). В группу контроля вошли 28 здоровых добровольцев в возрасте 40±16 лет. Всем пациентам была выполнена обзорная и функциональная спондилография, магнит­но-резонансная томография поясничного отдела позвоночника, проведено нейроортопедическое и мануальное тестирование, регистрация ССВП при стимуляции срединных и большеберцовых нервов. Выраженность болево­го синдрома оценивалась с помощью 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли.

Клинически у 44 (72,1%) пациентов диагностирована люмбоишиалгия, у 10 (16,4%) - люмбалгия, у 3 (4,9%) - радикулопатия S1 корешка и у 4 (6,6%) - ра­дикулопатия L5 корешка. У 57 (93,4%) пациентов наблюдался умеренный боле­вой синдром, у 4 (6,6%) - выраженный.

Для регистрации ССВП при стимуляции срединных и большеберцовых не­рвов использовалась биполярная стимуляция монофазным прямоугольным импульсом тока длительностью 200 мкс на компьютерном многофункцио­нальном комплексе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» компании «Нейрософт» часто­той 7 Гц для срединных нервов и 4 Гц - для большеберцовых. Стимулирую­щий электрод фиксировали на внутренней поверхности запястья и лодыжки. Интенсивность стимуляции подбирали вручную, таким образом, чтобы было видно небольшое рефлекторное движение большого пальца кисти и первого пальца стопы, или использовали уровень стимуляции в 3-4 раза выше сенсор­ного порога. Для оценки воспроизводимости ответов проводилась суперпо­зиция четырех ответов, выделенных при повторных усреднениях. Регистри­ровались амплитуда, латентные периоды ССВП и длительность межпиковых интервалов.

Результаты и обсуждение

Выраженность болевого синдрома у пациентов с РВПД определялась по визуальной аналоговой шкале боли и составила в области поясницы 55±10 мм, нижней конечности - 60±7 мм.

До лечения у пациентов с РВПД при стимуляции срединных нервов было зна­чимо увеличено время абсолютных латентностей пиков N9 (p<0,05), N13 (p<0,05), N20 (p<0,05) и межпиковых интервалов N9-N13 (p<0,05), N9-N20 (p<0,05) ССВП по сравнению с данными в контрольной группе, что свидетельствует о замедле­нии времени проведения сенсорных импульсов в соматосенсорную кору как на периферическом, так и центральном уровне до лечения (табл. 1, 2).

Проведенный анализ временных параметров латентных периодов и межпиковых интервалов ССВП при стимуляции левого и правого большебер­цовых нервов у пациентов с РВПД до лечения показал, что в сравнении со здо­ровыми добровольцами у пациентов были значимо увеличены латентности пиков N30 (р<0,05), N38 (р<0,05) и межпиковых интервалов N22-N30 (р<0,05), N30-P38 (р<0,05) и N22-N38 (р<0,05), что свидетельствовало о замедлении времени проведения сенсорных импульсов как на периферическом, так и центральном уровне (табл. 3, 4).

Таблица 1

Временные параметры латентных периодов ССВП при стимуляции срединных нервов у пациентов с РВПД до лечения

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы обследованных** | **Абсолютные латентности пиков (мс)** | | |
| **N9** | **N13** | **N20** |
| Пациенты до лечения (n=61) | 10,06±0,61\* | 14,4±0,9\* | 19,9±1,03\* |
| Здоровые добровольцы (n=28) | 9,62±0,76 | 13,16±0,9 | 18,6±1,01 |

Примечание: \* - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по крите­рию Манна - Уитни (p<0,05).

Таблица 2

Временные параметры межпиковых интервалов ССВП при стимуляции срединных нервов у пациентов с РВПД до лечения

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы обследованных** | **Межпиковые интервалы (мс)** | | |
| **N9-N13** | **N13-N20** | **N9-N20** |
| Пациенты до лечения (n=61) | 4,3 ±0,5\* | 5,5±0,56 | 9,85±0,63\* |
| Здоровые добровольцы (n=28) | 3,54±0,24 | 5,48±0,4 | 9,3±1,29 |

Примечание: \*- достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по крите­рию Манна - Уитни (p<0,05).

Таблица 3

Временные параметры латентных периодов ССВП при стимуляции левого и правого большеберцовых нервов у пациентов с РВПД до лечения

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы обследованных** | **Абсолютные латентности пиков (мс)** | | |
| **N22** | **N30** | **P38** |
| Пациенты до лечения (n=61) | 22,4±1,28 | 31,38±1,48\* | 41,55±2,4\* |
| Здоровые добровольцы (n=28) | 22,9±1,45 | 30,36±1,44 | 38,22±1,99 |

Примечание: \*- достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по крите­рию Манна - Уитни (p<0,05).

Таблица 4

Временные параметры межпиковых интервалов ССВП при стимуляции большеберцовых нервов у пациентов с РВПД до лечения

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы обследованных** | **Межпиковые интервалы (мс)** | | |
| **N22-N30** | **N30-P38** | **N22-P38** |
| Пациенты до лечения (n=61) | 8,98±1,15\* | 10,13±1,47\* | 19,12±2,0\* |
| Здоровые добровольцы (n=28) | 7,44±1,04 | 7,86±0,94 | 15,3±1,47 |

Примечание: \*- достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по крите­рию Манна - Уитни (p<0,05).

Проведенный сравнительный анализ параметров амплитуды корковых от­ветов ССВП у пациентов с РВПД до лечения и здоровых добровольцев показал, что у пациентов при стимуляции срединных нервов была значимо снижена амплитуда корковых ответов ССВП N20-P23 в точке Ср3 (p<0,05), при стиму­ляции большеберцовых нервов - P38-N46 в точках Cz (1) (p<0,05), что свиде­тельствует об угнетении активности коркового соматосенсорного анализато­ра (табл. 5).

Проведенные нами исследования позволили выделить ключевые ней­рофизиологические критерии сенсомоторной дезинтеграции у пациентов с РВПД по данным ССВП.

1. Нейрофизиологические параметры, отражающие замедление времени проведения сенсорных импульсов от плечевого сплетения и верхне-по­ясничного уровня спинного мозга в первичную соматосенсорную кору, обусловленное повторяющейся болевой ноцицептивной афферентацией:

1) значимое увеличение времени латентности пика N20 и межпикового ин­тервала N9-N20 коротковолновых ССВП при стимуляции срединных не­рвов относительно нормальных значений;

Таблица 5

Амплитуда корковых ответов ССВП при стимуляции срединных и

большеберцовых нервов у пациентов с РВПД до лечения, Ме (25-75 процентилей)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы обследо­ванных** | **N20-P23 в точке Ср4 при стимуля­ции n. medianus sinistra** | **N20-P23 в точке Ср3 при стимуляции n. medianus dextra** | **P38-N46 в точке Cz (1) при стимуля­ции n. tibialis dexra** | **P38-N46 в точке Cz (1) при стимуляции n. tibialis sinistra** |
| Пациенты до лече­ния, n=61 | 2,53 (1,62; 3,28) | 2,53 (1,63; 3,97) \* | 1,83 (1,18;  3,53) \* | 1,58 (0,96; 2,84) \* |
| Контроль­ная группа, n=28 | 2,84 (2,43; 4,11) | 3,69 (2,44; 5,51) | 3,18 (2,08-4,69) | 3,09 (2,45-4,41) |

Примечание: \* - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по крите­рию Манна - Уитни, р<0,001.

2) значимое увеличение времени латентности пиков N30, Р38, межпиковых интервалов N22-N30, N30-P38 и N22-N38 при стимуляции большеберцо­вых нервов относительно нормальных значений.

2. Нейрофизиологические параметры угнетения активности коркового со­матосенсорного анализатора:

1. снижение амплитуды корковых ответов ССВП N20-P23 в точках Ср3 и Ср4 при стимуляции правых и левых срединных нервов;
2. снижение амплитуды корковых ответов ССВП P38-N46 в точках Cz (1) при стимуляции большеберцовых нервов.

Заключение

Результаты оценки динамики ССВП при стимуляции срединных и больше­берцовых нервов у пациентов с РВПД позволили объективизировать значи­мое замедление скорости проведения афферентных импульсов в первичную соматосенсорную кору, что свидетельствует о сенсомоторной дезинтеграции соматосенсорной, премоторной, моторной и префронтальной коры ГМ, обу­словленной рецидивирующим болевым синдромом. Предлагаемые диагно­стические нейрофизиологические критерии сенсомоторной дезинтеграции у пациентов РВПД по данным ССВП могут применяться для диагностики нару­шения нейропластичности.

Таким образом, оценка корковой нейропластичности головного мозга методом ССВП является важным диагностическим показателем у пациентов с рецидивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями.

Литература

1. Moseley, G.L. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review / G.L Moseley, H. Flor // Neurorehabil. Neural Repair. - 2012. - № 26 (6). - P. 646-652.
2. Salomons, T.V. The pain matrix in pain-free individuals / T.V. Salomons, G.D Iannetti., M. Liang, J.N. Wood // JAMA Neurology. - 2016. - № 73 (6). - P. 755-756.
3. Borich, M.R. Understanding the role of the primary somatosensory cortex: opportunities for rehabilitation / M.R. Borich, S.M. Brodie, W.A. Gray, S. Ionta, L.A. Boyd // Neuropsychologia. - 2015. - № 79 (B). - P. 246-255.
4. Yu-Jen, C. An integrated approach to treatment of chronic low back pain: based on neuroscience of pain// C. Yu-Jen, S. En-Dien, T. Pei-Fang, W. Shwu-Fen // J. Complement Med. Alt. Healthcare. - 2017; № 2 (2). - P. 555-581.
5. Hotz-Boendermaker, S. Reorganization in secondary somatosensory cortex in chronic low back pain patients / S. Hotz-Boendermaker, V.L. Marcar, M.L. Meier, B. Boendermaker, B.K. Humphreys // Spine. - 2016. - № 41 (11). - P. 667-673.
6. Daffada, P.J. The impact of cortical remapping interventions on pain and disability in chronic low back pain: a systematic review / P.J. Daffada, N. Walsh, C.S. McCabe, S. Palmer // Physiotherapy. - 2015. - № 101. - P. 25-33.
7. Louw, A. The clinical application of teaching people about pain / A. Louw, K. Zimney, C. O’Hotto, S. Hilton // Physiotherapy Theory and Practice. - Vo. 32, № 5 - P. 385-395.
8. 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.
9. Pelletier, R. Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? / R. Pelletier, J. Higgins, D. Bourbonnais // BMC Musculoskeletal Disorders. - 2015. - № 16 (1): P. 126-132.
10. In the spine or in the brain? Recent advances in pain neuroscience applied in the intervention for low back pain / J. Nijs, [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. - 2017. Vol. 35, Suppl. № 107 (5). P. 108-115.
11. Passmore S.R. The origin, and application of somatosensory evoked potentials as a neurophysiological technique to investigate neuroplasticity / S.R. Passmore, B. Murphy, T.D. Lee // J. Can. Chiropr. Assoc. - 2014. - № 58 (2). - P. 170-183.
12. Cebolla, A.M. Sensorimotor and cognitive involvement of the beta-gamma oscillation in the frontal N30 component of somatosensory evoked potentials / A.M. Cebolla, G. Cheron // Neuropsychologia. - 2015. - Volume 79, Part B. - P. 215-222.
13. 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.

1. Melzack, R. Pain and the neuromatrix in the brain / R. Melzack Journal of Dental Education // 2001. - Vol. 65, No 12. - P. 1378-1382.
2. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий // Москва, 2003. - МЕДпресс-информ, 264 с.

Гвищ Т.Г., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Осос Е.Л., Рушкевич Ю.Н., Галиевская О.В.

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

Генерализованная миастения, резистентная к терапии: прогностически неблагоприятные факторы

Резюме

В статье проведен сравнительный анализ течения миастении у пациен­тов, резистентных к терапии, с группой пациентов с хорошим ответом на ле­чение. Установлено, что ранний возраст дебюта болезни, женский пол, вы­сокий титр антител к ацетилхолиновым рецепторам, миастенический криз в дебюте болезни являются факторами, определяющими неудовлетвори­тельный ответ на иммуносупрессивную терапию. Наличие тимомы, сопут­ствующие аутоиммунные заболевания и серопозитивность по отношению к антителам к ацетилхолиновым рецепторам не влияли на эффективность лечения.

**Введение**

Миастения - аутоиммунное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение синаптической передачи, связанное с аутоагрессией пост­синаптической мембраны поперечно-полосатых мышц специфическими ан­тителами, в результате чего развивается патологическая мышечная утомляе­мость.

К основным методам лечения миастении относят ингибиторы холинэсте­разы, кортикостероиды, цитостатические препараты, тимэктомия и коротко­действующая иммунотерапия (плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин) [1, 2, 4, 8, 12].

Ингибиторы холинэстеразы (пиридостигмина бромид, неостигмина ме­тилсульфат) тормозят разрушение ацетилхолина и увеличивают его концен­трацию в синаптической щели, способствуя улучшению нервно-мышечной передачи [4, 11].

Глюкокортикостероидные лекарственные средства (преднизолон, метил­преднизолон) показаны в тех случаях, когда применение ингибиторов холин­эстеразы не обеспечивает необходимого эффекта. Их применение приводит к уменьшению синтеза антител к холинорецепторам и ингибированию специ­фической СD4+Т-клеточной пролиферации [11].

При невозможности достичь компенсации миастении на сочетанной те­рапии ингибиторами холинэстеразы и глюкокортикостероидов к лечению добавляют цитостатические препараты. Чаще других применяют азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил и такролимус. Азатиоприн вызывает снижение количества Т-лимфоцитов, подавляет синтез иммуноглобулинов. Микофенолата мофетил оказывает селективное ингибирующее влияние на пролиферацию В- и Т-лимфоцитов. Такролимус - иммуносупрессант из груп­пы природных макролидов, вырабатывается актиномицетом Streptomyces tsukubaensis и по эффекту сходен с циклоспорином [9].

Удаление вилочковой железы, играющей важную роль в выработке ауто­антител, рекомендуется пациентам до 60 лет с генерализованной формой миастении в течение первых пяти лет после дебюта заболевания. Частота до­стижения ремиссии достигается у 35% пациентов, улучшение течения заболе­вания у 50%. При наличии тимомы, независимо от возраста и формы заболе­вания, всем пациентам показано оперативное лечение, частота ремиссии при этом достигает до 80% [3, 5, 6, 7].

Короткодействующая иммунотерапия (плазмаферез, внутривенный имму­ноглобулин) применяется как дополнение к долгосрочной терапии миасте­нии, если на фоне применения ингибиторов холинэстеразы, тимэктомии и им­муносупрессивного лечения не удается в достаточной мере компенсировать состояние пациента. С помощью плазмафереза из крови выводятся циркули­рующие антитела к ацетилхолиновым рецепторам. Это приводит к быстрому ослаблению симптомов, иногда уже в течение 24 часов. Продолжительность эффекта составляет не более 10 недель. Применение высоких доз иммуногло­булинов также обладает способностью подавлять аутоиммунные процессы. Клинический эффект наступает на 4-й день от начала лечения и продолжается в течение 50-100 дней после окончания курса [1, 8, 12, 13].

Таким образом, обобщая методы лечения миастении, можно выделить сле­дующие этапы в терапии данного заболевания [7, 11, 13]:

1. Антихолинэстеразные препараты должны быть терапией первого ряда при лечении миастении.
2. Оральные кортикостероиды - препараты первого выбора при недоста­точном эффекте антихолинэстеразных препаратов и тяжелом течении ми­астении.
3. В случае, если необходимо длительное лечение иммуносупрессивными лекарственными средствами, рекомендуется азатиоприн вместе с корти­костероидами, чтобы снизить прием последних до минимальной поддер­живающей дозы. При неэффективности азатиоприна применяются другие цитостатические препараты.
4. Плазмаферез рекомендуется как краткосрочное лечение при миастении, особенно в тяжелых случаях, а также при подготовке к оперативному ле­чению.
5. Внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез одинаково эффективны в случае обострения миастении.
6. При выявлении тимомы показана обязательная тимомэктомия. Пациентам молодого возраста с генерализованной миастенией без тимомы рекомен­дуется удаление вилочковой железы для повышения вероятности ремис­сии или улучшения состояния.

Тем не менее, несмотря на существующие возможности терапии миасте­нии, часть пациентов остается резистентными к лечению. О резистентной миастении можно говорить в тех случаях, когда одновременное применение антихолинэстеразных лекарственных средств, глюкокортикостероидов, цито­статических препаратов (азатиоприн, циклоспорин), выполнение тимэктомии и неоднократное использование краткосрочной иммунотерапии не позволяет достичь клинической картины, соответствующей 2-й степени тяжести по MGFA.

**Цель исследования**

Изучить прогностически неблагоприятные факторы развития резистент­ных форм миастении в Республике Беларусь.

**Материалы и методы**

К 1 июня 2018 г. в Республиканском миастеническом центре РНПЦ невро­логии и нейрохирургии (Минск) зарегистрировано 1812 пациентов с миасте­нией. Генерализованную форму имеют 1275 пациентов, глазную - 537 человек. Среди пациентов с генерализованной формой 98 человек имели рефрактер­ную форму заболевания (основная группа). В основную группу были включе­ны пациенты, у которых на фоне лечения отсутствовало стойкое улучшение, отмечались частые эпизоды ухудшения либо наступила смерть. Группу кон­троля составили 775 человек, у которых на фоне лечения удалось достичь клинической картины заболевания, соответствующей 1-2-й степеням тяжести по MGFA, или полного отсутствия симптомов миастении, сохраняющихся в те­чение 1 года наблюдения.

Для оценки степени тяжести использовалась клиническая классификация миастении MGFA [10]:

1. - изолированная слабость только окулярных мышц, во всех других мыш­цах сила нормальная;

2а - преобладание умеренной слабости мышц туловища, либо прокси­мальных отделов конечностей, либо того и другого;

2б - преобладание умеренной слабости бульбарной и дыхательной муску­латуры либо того и другого;

3а - преобладание средней степени слабости мышц туловища, либо прок­симальных отделов конечностей, либо того и другого.

3б - преобладание средней степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры либо того и другого;

4а - преобладание тяжелой степени слабости мышц туловища, либо прок­симальных отделов конечностей, либо того и другого;

4б - преобладание тяжелой степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры либо того и другого;

5 - интубация (с механической вентиляцией или без таковой), кроме слу­чаев обычных послеоперационных вмешательств.

Ко всем пациентам применялся единый подход к терапии, основанный на последовательном и/или комбинированном использовании ингибиторов холинэстеразы, кортикостероидов, цитостатических препаратов (азатиоприн, циклоспорин), тимэктомии и короткодействующей иммунотерапии (плазма­ферез, внутривенный иммуноглобулин).

Результаты лечения оценивали согласно рекомендациям для клинических исследований по миастении [10]:

улучшение - увеличение мышечной силы в тех группах мышц, где выявля­лась слабость до лечения, отсутствие обострений в течение 1 года наблюде­ния, потребовавших усиление терапии;

отсутствие изменений - отсутствие нарастания мышечной силы в тех груп­пах мышц, где выявлялась слабость до лечения;

ухудшение - нарастание мышечной слабости в различных мышечных группах;

смерть от миастении - смерть от миастенического криза, или от осложне­ний терапии по поводу заболевания, или в течение 30 дней после тимэктомии.

**Результаты и обсуждение**

К 1 июня 2018 г. в Республиканском миастеническом центре РНПЦ невроло­гии и нейрохирургии (Минск) зарегистрировано 1812 пациентов с миастенией, 98 из которых имели рефрактерное течение. Учитывая, что на 1 января 2018 года численность населения в Республике Беларусь составила 9491,8 человек, распространенность миастении определена как 19 случаев заболевания на 100000 населения. На долю рефрактерных форм приходится 5,4% от всех за­болевших миастенией, а среди пациентов с генерализованной формой - 7,7%. Распространенность рефрактерных форм составила 1 случай на 100000 насе­ления.

При анализе территориального распределения установлено, что для г. Минска удельный вес пациентов с рефрактерной миастенией составил 21,4% (21 человек), в то время как на долю других регионов пришлось 78,6% (77 человек): Минская область - 19,4% (19 человек), Могилевская - 9,2% (9 че­ловек), Гомельская область - 19,4% (19 человек), Брестская область - 11,2% (11 человек), Гродненская область - 11,2% (11 человек) и Витебская область - 8,2% (8 случаев).

В контрольной группе в г. Минске проживали 33,4% (259 человек), в дру­гих регионах - 66,6% (516 человек): Минская область - 15,1% (117 человек), Могилевская - 11,8% (91 человек), Гомельская область - 10,1% (78 человек), Брестская область - 11,9% (92 человек), Гродненская область - 9,3% (72 чело­века) и Витебская область - 8,5% (66 случаев). Таким образом, в группе паци­ентов с рефрактерным течением миастении удельный вес лиц, проживающих не в столичном регионе, достоверно выше (р=0,016), чем в контрольной груп­пе. Это может быть связано с большей доступностью медицинской помощи и возможностью получения консультации узкого специалиста в столичном регионе. О большей доступности медицинской помощи в столичном регионе свидетельствуют данные Национального статистического комитета Республи­ки Беларусь ([www.belstat.gov.by](http://www.belstat.gov.by)), согласно которому, в 2017 г. обеспеченность населения врачами по г. Минску составила 59,3 на 10000 населения, в то время как в других регионах от 33,9 в Минской области до 51,3 в Гродненской обла­сти, при среднем показателе по стране - 44,3 на 10000 населения.

Распределение по полу представлено следующим образом: в основной группе было 20,4% (20 человек) мужчин и 79,6% (78 человек) женщин, в кон­трольной - 30,4% (236 человек) мужчин и 69,6% (539 человек) женщин. Таким образом, рефрактерное течение миастении достоверно чаще наблюдается у лиц женского пола (р=0,039).

Средний возраст дебюта заболевания у пациентов основной группы был достоверно меньше (р=0,003) и составил 40,8 года, в контрольной - 47,1 года. При сравнении возраста дебюта заболевания у женщин основной и контроль­ной группы выявлены статистически значимые различия: у женщин основной группы возраст дебюта составил 38,0 лет, в контрольной группе - 45,0 лет (р=0,004). Анализируя возраст дебюта миастении у мужчин, статистических различий между группами выявлено не было: в основной группе средний воз­раст дебюта составил 52,4 года, в контрольной - 51,3 (р=0,85).

Средняя продолжительность заболевания в основной группе составила 10,7 года, в группе сравнения - 18,1, но без статистически значимой разницы (р=0,52). Ожидаемо, что пациенты с рефрактерной миастенией могут иметь меньшую продолжительность жизни. Соответственно, можно ожидать, что удельный вес пациентов с длительным стажем заболевания в основной груп­пе будет меньше, чем в контрольной. Для проверки данной гипотезы проана­лизировано 90 человек основной группы и 663 контрольной. Установлено, что пациентов со стажем болезни 3-10 лет в основной группе было 53 человека (58,8%), в контрольной - 383 (57,7%), со стажем 11-20 лет в основной - 28 че­ловек (31,1%), в контрольной - 176 (26,5%), со стажем 21-30 лет в основной - 8 человек (8,8%), в контрольной - 60 (9,0%). Статистической разницы за ана­лизируемые периоды выявлено не было. При оценке продолжительности бо­лезни свыше 30 лет установлено, что в основной группе был 1 пациент (1,1%) с данным стажем болезни, в контрольной - 44 человека (6,6%), что имело ста­тистические различия (р=0,03).

В классификации клинических проявлений MGFA все степени тяжести генерализованной миастении разделены на преимущественное поражение скелетных мышц (MGFA 2a, 3a,4a) и бульбарной мускулатуры (MGFA 2b, 3b,4b). При анализе влияния клинических проявлений на течение заболевания уста­новлено, что в группе пациентов с рефрактерной миастений преимуществен­ное поражение скелетных мышц было отмечено у 45 человек (45,9%), слабость бульбарных мышц - у 53 пациентов (54,1%). В контрольной группе доминиру­ющее поражение скелетных мышц выявлено у 301 человека (38,8%), бульбар­ной мускулатуры - у 474 человек (61,2%). Статистически значимых различий не выявлено (р=1,17). Следовательно, локализация мышечной слабости при миастении не является прогностическим фактором, определяющим эффек­тивность терапии.

Наиболее грозным осложнением миастении является миастенический криз. Однако некоторые пациенты, столкнувшись с подобным неотложным состоянием, имеют в последующем хороший ответ на проводимую терапию и длительную компенсацию заболевания. Для выявления прогностического значения миастенического криза на дальнейшее течение заболевания нами было проанализирована частота данного события в каждой из групп. В основ­ной группе миастенический криз в анамнезе имели 29 пациентов (29,5%), в контрольной - 55 человек (7,1%), что имело статистически значимые различия (р=0,00). Из 29 человек основной группы повторные миастенические кризы наблюдались у 6 пациентов (20,7%), в контрольной группе - у 2 человек (3,6%) из 55, что имело достоверные различия (р=0,01). Таким образом, развитие миастенического криза, повторные кризовые состояния являются факторами неблагоприятного ответа на иммуносупрессивную терапию.

Стандартным методом обследования пациентов с миастенией является компьютерная томография вилочковой железы, так как тимома нередко яв­ляется причиной болезни и требует проведения тимэктомии. В случае отсут­ствия тимомы, но при наличии серопозитивной генерализованной миастении большинством экспертов также рекомендуется удаление вилочковой железы в первые 5 лет заболевания для более благоприятного течения миастении [6, 12]. Проанализировав собственные данные, мы установили, что в основной группе тимому имели 12 человек из 98 (12,4%), в контрольной группе - 111 па­циентов из 775 (14,3%). Статистически значимых различий выявлено не было (р=0,51).

Тимэктомия у пациентов основной группы была выполнена в 27 (27,5%) случаях и в 235 (30,3%) контрольной группы, также без статистических раз­личий (р=0,47). Таким образом, согласно нашим данным, как наличие тимомы, так и выполнение тимэктомии не влияет на эффективность дальнейшей тера­пии.

По мнению большинства авторов, титр антител не влияет на степень тя­жести заболевания [1, 4], однако лишь единичные работы оценивали уровень антител в контексте их влияния на эффективность терапии. Нами проанализи­рованы данные о 52 пациентах основной группы и о 343 контрольной. В каж­дом случае во внимание принималось максимальное значение титра антител к ацетилхолиновым рецепторам за весь период болезни. Серонегативную форму по антителам к ацетилхолиновым рецепторам в основной группе из 52 человек имели 8 пациентов (15,4%), в контрольной - 70 человек из 343 (20,4%), статистически значимых различий выявлено не было (р=0,39).

Средний уровень титра антител в основной группе составил 27,0 нмоль/л (ДИ: 3,58; 69,3), в контрольной - 13,2 нмоль/л (ДИ: 1,4; 40,0). При сравнении двух групп выявлены статистически значимые различия: пациенты, имеющие миастению, резистентную к терапии, имели титр антител достоверно выше, чем в контрольной группе (р=0,004).

Миастения, являясь аутоиммунным заболеванием, нередко сочетается с другими аутоиммунными болезнями. В анализируемой группе пациентов с рефрактерным течением миастении частота встречаемости сопутствующей аутоиммунной патологии составила 18 случаев (18,3%) и была представлена следующими нозологическими формами: болезни щитовидной железы - 8 на­блюдений, демиелинизирующие болезни нервной системы (рассеянный скле­роз, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) - 2 случая, полимиозит - 2 случая, бронхиальная астма - 2 случая, аутоиммун­ный гепатит, ревматоидный артрит и витилиго - по 1 наблюдению.

В группе контроля 147 пациентов (18,9%) имели сопутствующие аутоим­мунные болезни: болезни щитовидной железы - 107 наблюдений, ревматоло­гические болезни (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, хроническая ревматическая болезнь сердца, склеродермия, системная крас­ная волчанка) - 17 случаев, аутоиммунные болезни кожи (витилиго, псориаз) - 8 наблюдений, бронхиальная астма - 4 случая, аутоиммунные болезни крови - 6 случаев и рассеянный склеро - 1 наблюдение. При сравнении двух групп статистических различий выявлено не было (р=0,93).

**Заключение**

Таким образом, на 1 января 2018 года распространенность рефрактерных форм миастении в Республике Беларусь составила 1 случай на 100000 населе­ния. На долю рефрактерных форм заболевания приходится 5,4% от всех забо­левших миастенией, а среди пациентов с генерализованной формой - 7,7%. В группе пациентов с рефрактерным течением миастении удельный вес лиц, проживающих не в столичном в регионе, достоверно выше (р=0,016), чем в контрольной группе. Возраст дебюта заболевания у женщин с рефрактерной миастенией составил 38,0 лет, что достоверно ниже, чем у пациентов с хоро­шим ответом на терапию - 45,0 лет (р=0,004). Развитие миастенического кри­за, повторные кризовые состояния являются факторами неблагоприятного ответа на иммуносупрессивную терапию: миастенический криз в основной группе в анамнезе имели 29,5% пациентов, в контрольной -7,1% (р=0,00). На­личие тимомы и применение тимэктомии не влияли на эффективность даль­нейшей терапии (р=0,51 и р=0,47 соответственно). Пациенты, имеющие миа­стению, резистентную к терапии, имели титр антител достоверно выше, чем в контрольной группе: 27,0 нмоль/л (ДИ: 3,58; 69,3) против 13,2 нмоль/л (ДИ: 1,4; 40,0). (р=0,004).

**Литература**

1. Гехт Б.М., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Щербакова Н.И. Сравнительный анализ эффективности человеческого иммуноглобулина (октагама) и других ме­тодов патогенетической терапии у больных миастенией // Неврологиче­ский журнал. - 2003. - Т. 8. - Приложение 1. - С. 45-48.
2. Лихачев А.С., Астапенко А.В., Куликова С.Л. Лечение миастении. Рекоменда­ции для врачей. Минск 2013. с. 24-28.
3. Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Малаев С.Г., Карселадзе А.И., Савёлов Н.А. Новообразования вилочковой железы (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1.
4. Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы. - 2012.
5. Скворцов М.Б., Смолин А.И. Миастения. Хирургическое лечение и его эффек­тивность // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2012. - № 4-1 (86).
6. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Тимэктомия - обоснование и ее роль в лечении миастении // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2009. - Т. 86. - № 3.
7. D^az-Manera, J. Treatment strategies for myasthenia gravis / J. D^az-Manera, R. Rojas-Garaa, I. Illa // Expert Opin. Pharmacother. - 2009. - Vol. 10, № 8. - P. 1329-1342.
8. Gajdos P., Chevret S., Toyka K.V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12:CD002277.
9. Gilhus N.E., Verschuuren J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015; 14: 1023-1036.
10. Jaretzki A. 3rd, Barohn R.J., Ernstoff R.M. et al. Myasthenia Gravis: Recommen­dation for clinical research standards. Task force of the medical scientific advi­sory board of the myasthenia gravis Foundation of America. Neurology. 2000. - V. 55 - P. 445-452.
11. Mantegazza R. et al. Current and emerging therapies for the treatment of myas­thenia gravis // Neuropsychiatric disease and treatment. - 2011. - Т. 7. - С. 151.
12. Sanders D.B. et al. International consensus guidance for management of myas­thenia gravis Executive summary // Neurology. - 2016. - Т. 87. - № 4. - С. 419-425.
13. Skeie G.O. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmis­sion disorders //European Journal of Neurology. - 2010. - Т. 17. - № 7. - С. 893-902.

Забродец Г.В.1, Веевник Е.В.1, Терехов В.С.1, Змачинская О.Л.1, Забродец В.Г.2,

Щуревич М.А.1

1Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

2Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинический случай фармакорезистентной эпилепсии с фокальной кортикальной дисплазией

Резюме

Одной из причин фармакорезистентной эпилепсии является фокаль­ная кортикальная дисплазия, ассоциированная с дизэмбриопластическими нейроэпителиальными опухолями. Локализация эпилептического фокуса включает в себя предоперационную ЭЭГ и интраоперационное выполнение электрокортикографии с дополнительным нейрофизиологическим карти­рованием функционально значимых зон. Методом лечения данного типа фармакорезистентной эпилепсии является хирургическое удаление эпилеп­тогенного очага. Нами описан случай хирургического лечения фармакорези­стентной эпилепсии с фокальной кортикальной дисплазией. После удаления интраоперационно выявленного эпилептического фокуса эпилептиформная активность с прилегающих участков коры регрессировала. С момента опера­тивного вмешательства приступы не повторялись.

**Введение**

При хирургическом вмешательстве у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в 93% случаев верифицируются гистологические нарушения тка­ней мозга: склероз гиппокампа, глионевральные опухоли и фокальные корко­вые дисплазии (ФКД) [1].

**Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль** (ДНЭО) **-** это доброкачественная, медленно растущая глионевральная опухоль, происхо­дящая из кортикального или глубокого слоев серого вещества (чаще височ­ных долей). Данный тип опухоли часто сопровождается фармакорезистент­ными фокальными приступами с первыми проявлениями как у детей, так и у взрослых в возрасте до 30 лет.

На периферии новообразования гистологически часто выявляются очаги ФКД. Предполагается, что именно эти диспластичные клетки являются источ­никами развития ДЭНО. По классификации Международной противоэпи- лептической лиги ILAE 2011 года, именно ФКД типа IIIb ассоциируется с ДНЭО.

Макроскопически ДНЭО проявляется в виде экзофитных компонентов, микроскопически-гетерогенные ткани с мультинодулярным строением и ге­терогенным клеточным составом. При данном типе опухоли присутствует специфический глионевральный элемент - столбчатые пучки аксонов, кото­рые окружены маленькими круглыми олигодендроцитоподобными клетками, незрелыми нейронами и звездчатыми астроцитами. ДНЭО дает негативные результаты на мутации IDH, TP53 и на 1p19q ко-делецию. По данным КТ ДНЭО - низкоинтенсивные ткани с минимальным контрастным усилением [2]. При МРТ видны четко отграниченные поражения коры без масс-эффекта или оте­ка, в режиме Т1 - опухолевая ткань гиподенсивна [3].

Для идентификации ФКД, ассоциированной с ДНЭО, рекомендуется ис­пользование SPECT-сканирования [4]. Тип течения ДНЭО - медленно прогрес­сирующий. Хирургическое лечение включает в себя резекцию опухоли с забо­ром материала для гистологического исследования.

ФКД - вид нарушений кортикального развития (НКР), которые представ­лены широким диапазоном различных изменений в коре головного мозга, возникших в результате патологии процессов внутриутробного развития и яв­ляющихся нарушением клеточного формирования кортикальной мантии [5]. НКР бывают локальными и диффузными и могут сочетаться с другими анома­лиями головного мозга. ФКД являются одним из трех вариантов фокальных мальформаций наряду с легкими дисплазиями и гамартомами и представляют собой локальное нарушение формирования коры с четкой цитоархитектони- ческой картиной. Сам термин ФКД был впервые применен D. Taylor и соавт. В 1971 г. при описании ряда случаев фармакорезистентной эпилепсии. На на­стоящее время частота выявления ФКД среди всех случаев хирургического лечения пациентов с эпилепсией на фоне кортикальной дисплазии достигает 75% [1]. При ФКД специфические клинические симптомы отсутствуют. Эпи­лепсия при ФКД может начинаться в широком возрастном диапазоне, но чаще в интервале от первых месяцев до 4 лет жизни [6].

Гистологически ФКД характеризуется кортикальной дисламинацией, на­личием дисморфических, баллонных клеток, сглаженностью границы между серым и белым веществом с наличием большого количества гетеротопиро- ванных (нередко - дисморфичных) нейронов в белом веществе и нарушение миелинизации в прилегающем белом веществе [2, 7].

При нейровизуализации признаками ФКД являются локальное утолще­ние коры, сглаженность границы (серо-белая интердигитация) между серым и белым веществом и подкорковым белым веществом и локальное усиление сигнала в T2WI и FLAIR от серого вещества. Дополнительный признак ФКД в зоне дисплазии - локальное расширение субарахноидального пространства («кортикальная ямка») [8, 9]. При ЭЭГ ФКД проявляется постоянной региональ­ной активностью, состоящей из быстрых ритмичных спайков или острых волн относительно низкой амплитуды [10].

С учетом того, что ФКД являются также одним из вариантов нарушений кортикального развития (кортикальной дисплазии), до настоящего времени существует проблема точной идентификации (или классификации) случаев эпилепсии на основании клинической картины, результатов нейровизуализа­ции и/или гистологии (в случаях хирургического лечения).

При пересмотре классификации ФКД (ILAE, 2011) выделяют 3 типа:

* ФКД I типа (изолированная) с подтипами в зависимости от аномальной кортикальной ламинации - Ia (радиальной), Ib (тангенциальной), Ic (сме­шанной);
* ФКД II типа (изолированная) с подтипами IIa с дисфорфическими нейрона­ми и IIb с дисморфическими нейронами и баллонными клетками;
* ФКД III типа, ассоциированная с основным патологическим субстратом с подтипами: IIIa (ФКД височной доли, ассоциированная с гиппокампальным склерозом), IIIb (ФКД, ассоциированная с глиальной или глионевральной опухолью), IIIc (ФКД и сосудистая мальформация), IIId (ФКД в комплексе с любой приобретенной патологией раннего возраста).

Несмотря на предпочтение гипотезы нарушения миграции нейронов, генез ФКД остается мультифакторным. Наличие дисморфичных нейронов и нарушение ламинации коры при ФКД способствует развитию фармакорезист- нентных фокальных эпилептических приступов, что обусловливает важность выявления и верификации эпилептического фокуса с последующим его ра­дикальным удалением или деструкцией. Однако эпилептогенным субстратом может быть не вся дисплазия [2].

Локализация дисфункций (эпилептического фокуса) включает в себя ЭЭГ на этапе предоперационной диагностики эпилепсии и непосредственно ин­траоперационное выполнение электрокортикографии (ЭКоГ) с дополнитель­ным нейрофизиологическим картированием функционально значимых зон с целью локализации моторных и речевых центров коры (реверсия фазы со­матосенсорных вызванных потенциалов, прямая электрическая стимуляция коры).

С целью проведения ЭКоГ используются электроды в виде «решетки» или «ленты» в зависимости от поставленной задачи. Контакты электродов изготов­лены из платины/иридия, МРТ совместимы с возможностью имплантации на срок до 30 дней. Толщина электродов - до 0,7 мм, диаметр контакта 2,5 мм. Ширина одной полоски с электродами до 10 мм, расстояние между контакта­ми до 10 мм.

В нашей практике мы используем 4-контактные полоски-электроды для проведения интраоперационной ЭКоГ. После выполнения трепанации прово­дится ЭКоГ с нескольких областей коры для улучшения поиска эпилептиче­ского фокуса. При выполнении ЭКоГ пациент находится под тотальной внутри­венной анестезией для минимизации подавления мозговой активности.

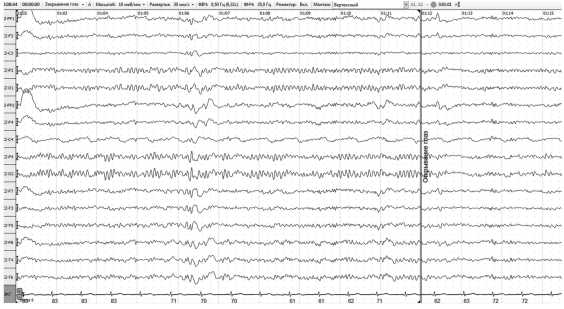
**Описание собственного клинического наблюдения**

Пациент Я., мужчина, 29 лет. Находился на обследовании и лечении в кли­нике РНПЦ неврологии и нейрохирургии. При поступлении предъявлял жало­бы на ежедневные серии стереотипных приступов в виде кратковременного частичного нарушения сознания (со слов пациента, иногда во время присту­па он слышит окружающих), сопровождающегося тоническим напряжением мышц со сгибанием туловища кпереди, отведением кзади левой руки и пово­ротом головы в левую сторону и одновременным подгибанием колен к живо­ту. Со слов пациента, во время приступа появлялось чувство беспредметного страха, часто слышится голос, который повторяет: «Успокойся». Продолжи­тельность приступа около 30 секунд, после чего пациент мгновенно приходит в себя без послеприступного оглушения либо головной боли.

Анамнез заболевания: болеет с 9-летнего возраста, когда, находясь в лет­нем школьном лагере, впервые потерял сознание: прислонился к стене и упал, после чего быстро пришел в себя. Был назначен препарат карбамазепина с положительным эффектом на 6 месяцев. Затем аналогичные приступы повто­рялись с частотой примерно 1 раз в полгода, каждый раз с положительной реакцией в ответ на назначаемые противоэпилептические препараты. Через 6 лет от начала заболевания приступы становятся фармакорезистентными и повторяются каждую ночь с частотой 2-3 раза. За время заболевания терапия противосудорожными препаратами менялась не менее 10 раз без эффекта.

Пациент был госпитализирован в клинику РНПЦ неврологии и нейрохи­рургии в связи с резким ухудшением течения заболевания без видимой при­чины в виде учащения приступов до многократных в течение суток (ранее приступы возникали только в ночное время, пациент мог работать днем, в последние 4 месяца до госпитализации приступы повторялись каждые 20-40 минут).

На момент поступления пациент получал препарат вальпроата натрия в адекватной дозировке. Беременность и роды у матери протекали без пато­логии. Рос и развивался в соответствии с возрастными показателями нормы. Наличие фебрильных судорог, тиков, энуреза, снохождения, сноговорения в детстве отрицает. Из сопутствующих и перенесенных заболеваний - гидро­нефроз почки, эхинококковая киста печени. Семейный анамнез в отношении неврологических заболеваний, со слов пациента, не отягощен.



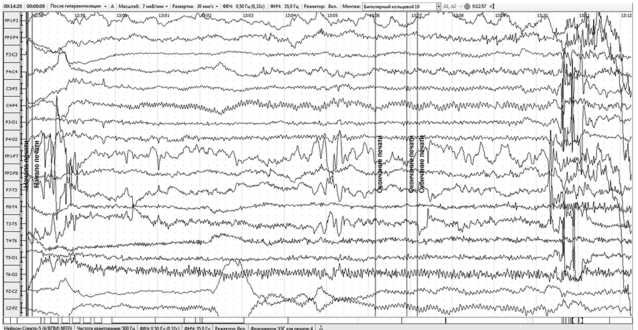
**Рис.1. Предоперационная ЭЭГ пациента**

При осмотре: соматический статус компенсирован. В неврологическом статусе - без очаговых изменений, менингеальные знаки отсутствуют. Соглас­но данным нейропсихологического тестирования, когнитивные функции в пределах нормы.

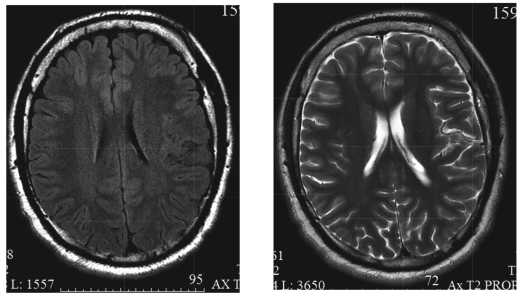
Неоднократно проводилась ЭЭГ (стандартная с видеорегистрацией и дли­тельное мониторирование): регистрировались легкие диффузные изменения в виде дезорганизации коркового ритма с наличием условно-эпилептифор­мных изменений в лобно-центральных отведениях и единичных комплексов «острая волна-медленная волна» с акцентом в левых лобно-височных отведе­ниях (рис. 1).

Однократно после гипервентиляции развился приступ в виде наклона кпереди с согнутой головой, чуть отклоненной влево, с негромкой вокали­зацией и отведением рук за спину, продолжительностью 1 минута. В начале приступа на фоне двигательных артефактов - появление ритмичной заострен­ной активности высокой амплитуды (до 45-50мкВ) бета-диапазона в правых лобно-центральных отведениях (максимально F4) (рис. 2).

На МРТ головного мозга при первичной оценке очаговой патологии не выявлялось. С учетом семиотики приступов с поворотом головы влево и ре­зультатов иктальной ЭЭГ целенаправленно были пересмотрены данные МРТ: верхняя лобная борозда длиннее обычного справа, относительное уменьше­ние объема белого вещества правой лобной области (рис. 3), что позволило предпринять попытку радикального хирургического удаления эпилептиче­ского очага.



**Рис. 2. Предоперационная ЭЭГ пациента (иктальная ЭЭГ)**

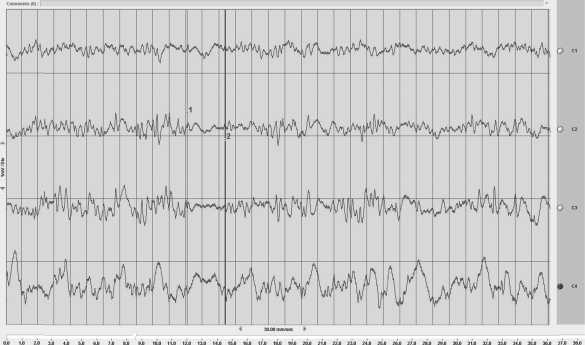


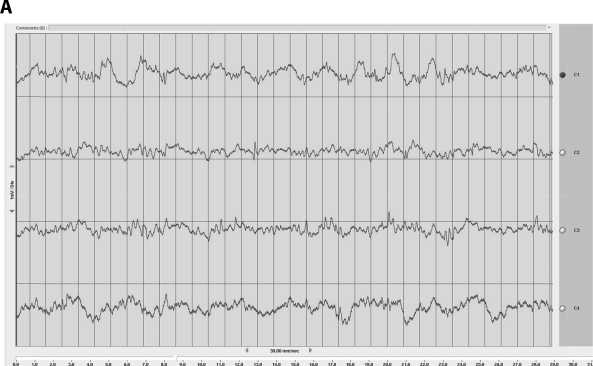
**Рис. 3. МРТ головного мозга пациента до хирургического лечения**

После дообследования с учетом фармакорезистентного течения заболе­вания, частоты и семиологии приступов, региональных изменений на ЭЭГ, было принято решение о проведении хирургического лечения. Так как зона эпилептиформной активности по ЭЭГ охватывала значительную поверхность лобной доли при отсутствии четкого очерченного очага при нейровизуали­зации, было запланировано проведение интраоперационной ЭКоГ. После выполнения типичной костно-пластической монофронтальной трепанации в лобной области справа и рассечения твердой мозговой оболочки, проведена ЭКоГ 4-контактным электродом с различных областей в зоне доступа (рис. 4).



**Рис. 4. ЭКоГ 4-контактным электродом в зоне трепанационного доступа**





**Рис. 5. А - фокальная эпилептическая активность на интраоперационной электрокортикографии преимущественно под 3-4 контактами (две нижние кривые); Б - регресс эпилептической активности на интраоперационной электрокортикографии после удаления эпилептического фокуса (запись по краю послеоперационного дефекта коры головного мозга).**

Выявлена зона максимальной эпиактивности в пределах двух лобных бо­розд. После удаления выявленного эпилептического фокуса эпилептифор­мная активность с прилегающих участков коры значительно уменьшилась (рис. 5).

Гистопатологическое исследование показало дизэмбриопластическую опухоль Gr I с прилежащими участками кортикальной дисплазии.

В настоящее время пациент находится под динамическим амбулаторным наблюдением в РНПЦ неврологии и нейрохирургии на протяжении 6 месяцев. После операции эпилептические приступы не повторялись. На ЭЭГ эпилепти­формной активности не отмечается. Пациент продолжает прием противосу­дорожных препаратов. Согласно результатам нейропсихологического тести­рования, когнитивные функции в пределах нормы.

Данный случай наглядно демонстрирует возможные сложности при вы­явлении эпилептического фокуса. Запись иктальной ЭЭГ позволила пересмо­треть данные МРТ голоного мозга и заподозрить наличие ФКД. Тем не менее только применение интраоперационной ЭКоГ позволило локализовать оча­говую эпилептическую активность в пределах участка 2 извилин. Гистологиче­ское заключение и достигнутый клинический эффект подтвердили правиль­ность действий.

Таким образом, наличие сложных диагностических случаев фармакорези­стентной эпилепсии требует комплексного предоперационного дообследова­ния с обязательным наличием иктальной ЭЭГ с результатами, коррелирующи­ми с данными нейровизуализации. В дальнейшем необходимо использование интраоперационной ЭКоГ с целью уточнения границ предполагаемого эпи­лептического фокуса при выполнении хирургического вмешательства.

**Литература**

1. Мухин, К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-ней- ровизуализационные характеристики / К.Ю. Мухин // Русский журнал дет­ской неврологии. - 2016. - № 2. - С. 8-10.
2. Radiopaedia [Электронный ресурс]: dysembryoplastic neuroepithelial tumour/ ред. Ф. Гаиллард. - Электрон. дан. - 2005-2018. - Режим доступа: <https://radiopaedia.org/articles/dysembryoplastic-neuroepithelial-tumour>.
3. Stanescu Cosson R., Varlet P., Beuvon F., Daumas Duport C., Devaux B., Chassoux F., Fredy D., Meder J.F. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: CT, MR findings and imaging follow-up: a study of 53 cases / C.R. Stanescu [et al.] // J. Neuroradiol. - 2011- № 4. - P. 230-240.
4. Valenti M.P, Froelich S, Armspach JP [et al.] Contribution of SISCOM imaging in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy related to dysembryoplastic neuroepithelial tumors / M.P. Valenti [et al.] // Epilepsia. - 2002. - № 43. - P. 270-276.
5. Sarnat H.B., Blumcke I. Malformations of cortical development. In: Surgical neuropathology of focal epilepsies: textbook and atlas / H.B. Sarnat [et al.] // Paris: John Libbey Eurotext. - 2015. - P. 18-53.
6. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5th edition with video / H. Holthausen [et al.] // Paris: John Libbey Eurotext. - 2012. - Р. 455-505.
7. Kuzniecky, R. Focal cortical dysplasia and related variants. In: The causes of epilepsy. Common and uncommon causes in adults and children / R. Kuzniecky [et al.] // N.Y.: Cambridge Medicine. - 2011. - P. 7-293.
8. Blumcke I., Vinters H.V., Armstrong D. [et al.] Malformations of cortical development and epilepsy / I. Blumcke [et al.] // Epileptic Disord. - 2009. - Р. 93-181.
9. Cepeda C., Andre V.M., Hauptman J.S. et al. Enhanded GABAergic network and receptor function in pediatric cortical dysplasia type IIb compared with tuberous sclerosis complex / C. Cepeda [et al.] // Neurobiol Dis. - 2012. - Р. 21-310.
10. Palmini A., Gambardella A., Andermann F. et al. The human dysplastic cortex is intrinsically epileptogenic. In: Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi [et al.] / A. Palmini [et al.] // Philadelphia: Lippincott - Raven Publishers. -1996. - Р. 43-52.

УДК 616.714.1-018.7-006

Сидорович Р.Р., Короткевич Е.А., Талабаев М.В*.,* Сельский М.С.

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

Диагностика и лечение глиальных опухолей головного мозга

Резюме

У 843 взрослых пациентов и 414 детей удалены низко- и высокозлока­чественные мозговые глиомы (НЗГ и ВЗГ). В их диагностике использованы магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), диффузионно-тензорная трак- тография (ДТТГ) и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОНМ). Изучена клиническая эпидемиология у 6690 пациентов с мозговы­ми глиомами, среди которых госпитальная заболеваемость составила от 7,5 до 31,5% в разных регионах страны. Одно-, трех-, пяти- и десятилетняя общая выживаемость составила 60,9%, 37,6%, 32,3% и 22,7% соответственно при ме­диане выживаемости (МВ) 1,42 года. При НЗГ МВ составила 8,4 года и при ВЗГ - 0,8 года (p<0,0001). Результаты ухудшались при распространенных опухолях (p<0,0001). Современные хирургические технологии улучшили выживаемость пациентов с ВЗГ (p=0,0054), особенно пациентов моложе 50 лет (p=0,0378). Не доказано преимущество лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) после частичной резекции НЗГ у детей. ЛТ и ХТ обязательна при ВЗГ. Значения и со­отношения метаболитов холина, креатина и N-ацетиласпартата при МРС по­зволили установить степень злокачественности глиом. Методы ДТТГ и ИОНМ уменьшили риск неврологических осложнений в 3 раза (p<0,046). Научно-тех­ническая продукция, полученная в результате исследования, предлагается для использования в практической деятельности учреждений здравоохра­нения III и республиканского уровней, которые оказывают медицинскую по­мощь пациентам с опухолями головного мозга.

**Введение**

За последние годы в области нейроонкологии достигнуты успехи, свя­занные с внедрением современных методов диагностики, нейрохирургии и послеоперационной терапии опухолей центральной нервной систем (ЦНС). Однако результаты лечения пациентов с МГ, которые составляют до 58% всех внутричерепных опухолей, остаются неудовлетворительными. Если при НЗГ 5- и 10-летняя общая выживаемость пациентов находилась в пределах 70% и 50% соответственно, то при всех ВЗГ показатель вероятности 5-летней выжи­ваемости составил 20%: при анапластических астроцитомах - 27%, при глио­бластомах - 10% [1-6].

Хирургические технологии развиваются по пути использования нейро­навигации, оптического увеличения, микрохирургии, флюоресцентной визу­ализации границ мозговых новообразований, их ультразвуковой диссекци­и-аспирации и лазерной деструкции. За счет этого достигается максимальная резекция МГ со снижением риска развития послеоперационного неврологи­ческого дефицита [7, 8].

Новая концепция резекции внутримозговых опухолей, получившая на­звание «превентивной хирургической нейроонкологии», предусматривает сохранение и даже улучшение качества жизни пациентов [9]. Использование современных методов нейровизуализиции (МРС и ДТТГ), а также ИОНМ по­зволяет нейрохирургу избежать при удалении опухоли повреждения двига­тельных и речевых зон ЦНС и тем самым минимизировать неврологический дефицит [ 10-14].

Неблагоприятные результаты ведения этих пациентов определяются не только особенностями гистологической структуры и степенью морфологиче­ской дифференцировки мозговых новообразований, но также глубокой ло­кализацией и большими размерами опухолей на момент оперативного вме­шательства. Продолжительность жизни пациентов с ВЗГ после проведенного им хирургического комбинированного или комплексного лечения обычно не превышает 2 года [15-18].

Необходимо уточнить предоперационные критерии степени злокаче­ственности МГ и выявить характерные изменения в топографии и структурах проводящих путей головного мозга при новообразованиях для оптимизации объема нейрохирургических вмешательств. С целью снижения травматизма операций в функционально значимых зонах головного мозга следует отрабо­тать технологию верификации двигательных и речевых центров ЦНС для их максимальной сохранности в процессе удаления новообразований. Достиже­ния нейрохирургии и онкологии позволили улучшить результаты комбиниро­ванного и комплексного лечения пациентов. Однако недостаточно изучено влияние на исходы заболевания объемов нейрохирургических вмешательств, распространенности, локализации и особенностей морфологии опухолей. Сосредоточение самых передовых и вместе с тем весьма дорогостоящих диагностических и лечебных технологий в крупных нейрохирургических и онкологических центрах могут стать основой для существенного улучшения оказания пациентам с МГ высококвалифицированной специализированной медицинской помощи.

**Цель исследования**

Повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с глиомами головного мозга различной степени злокачественности путем со­вершенствования периоперационной диагностики, хирургического и после­операционного лечения.

**Материалы и методы**

В 2007-2016 гг. в нейрохирургических отделениях учреждений здравоох­ранения Республики Беларусь оперировано 11946 пациентов со всеми вну­тричерепными опухолями (ВЧО). За этот же период было прооперировано 6690 взрослых пациентов с МГ, которые составили 56% от всех хирургически резецированных ВЧО. При первичной госпитализации выполнены оператив­ные вмешательства у 60% пациентов: от 36,7% в Брестской обл. до 76,7% в Минской обл. В структуре заболеваемости МГ у пациентов возраста 0-17 лет в РБ за 1997-2015 гг. НЗГсоставили 42%. В морфологической структуре ВЗГ, которые составили среди всех МГ 78%, преобладали глиобластомы (55,5%). Стандартизованный показатель заболеваемости НЗГ был 1,34±0,07 на 100 тыс. детского населения, ВЗГ - 0,13**±**0,02. Проведено исследование результатов диагностики и лечения 1714 пациентов с МГ в возрасте от 0 до 72 лет; 889 чел. мужского посла (52%) и 825 чел. женского пола (48%). Эти новообразования (С 71, по шкале МКБ-10) были морфологически верифицированы с установ­лением степени их злокачественности (Grade I- IV) по критериям Всемирной организации здравоохранения. В лучевой диагностике МГ использовали методы магнитно-резонансной томографии (МРТ), магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), диффузионно-тензорной трактографии (ДТТГ) и функ­циональной МРТ (ФМРТ). Исследования пациентов осуществляли на аппара­тах Light Speed 32 и Discovery CT 750 OHD («General Electric», USA), Vista Polaris («Picker», USA) и Discovery MR 750w 3.OT («General Electric», USA) на основе использования сверхпроводящего магнита с напряженностью поля 3.0 Тес­ла. МРС представляла собой график из пиков, соответствующих отдельным метаболитам, которые резонировали на различной частоте и имели только им присущее время релаксации: N-aцетиласпартат (NAA), креатин (Cr), холин (Cho). Рассчитывали следующие соотношения метаболитов: NAA/Cr, Cho/Cr и Cho/NAA. Результаты МРС сопоставляли с данными патоморфологического исследования. При ДТТГ идентифицировали проводящие пути (тракты) бе­лого вещества головного мозга. При выполнении нейрохирургических вме­шательств применяли навигационную систему «VectorVision 2, BrainLAB AG», «MedtronicStealthStation TREON plus» (Германия). Навигация позволяла тща­тельно планировать операцию и контролировать ее ход, снижала операци­онную травму путем определения наиболее безопасной траектории доступа к МГ. При ИОНМ использовали аппаратный нейрофизиологический комплекс ISIS IOM System for intraoperative Neurophysiological Monitoring - Inomed **(**ФРГ) с применением SDN электродов.

При статистической обработке результатов применяли программы Statistica 6.0 и Statistica 10.0. Анализ статистически значимых зависимостей осуществляли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для за­висимых и независимых групп. Сравнение количественных данных, не име­ющих нормального распределения, проводили с использованием критериев Вилконсона, Манна - Уитни и Крускала - Уоллиса. Эффективность проведен­ного лечения у пациентов определяли с помощью уровня выживаемости без прогрессии - ВБП (период от начала терапии до констатации наличия или отсутствия прогрессии заболевания) и общей выживаемости - ОВ (период от начала терапии до констатации наличия или отсутствия смертельного исхода). Оценку показателей выживаемости производили по методу Каплан - Мейер с оценкой достоверности по логарифмическому ранговому критерию.

**Результаты и обсуждение**

Изучены результаты комбинированного лечения взрослых 843 пациен­тов (444 мужчины и 399 женщин) в возрасте от 18 до 72 лет с установленными датой операции, морфологией и степенью злокачественности МГ, а также размерами и распространением новообразования на одну и более долей головного мозга. Среди всех 843 пациентов одно-, 2-, 3-, 5- и 10-летняя ве­роятность ОВ составила соответственно 60,9±1,7%, 42,2±1,7%, 37,6±1,8%, 32,3±1,8% и 22,7±2,0% при медиане выживаемости (МВ) 1,42 года. По поло­вой принадлежности пациентов достоверной разницы в их выживаемости не отмечено. Установлены достоверные различия (p<0,0001) в ОВ пациентов моложе 50 лет и старше этого возраста. Распространение новообразований в глубокие отделы головного мозга, а также на две и более доли его больших полушарий не позволяло осуществить удаление всего визуально определя­емого объема опухоли и тем самым статистически достоверно ухудшало от­даленные результаты лечения пациентов (p<0,0001). Существенное влияние на показатели эффективности хирургического и лучевого лечения у 843 па­циентов с МГ имели особенности их гистологии и степень морфологической дифференцировки (Grade). Отличия в ОВ среди этих трех групп пациентов с различной степенью злокачественности глиальных новообразований были статистически достоверны (p<0,0001). Положительное значение для более ра­дикального удаления новообразования с сохранением удовлетворительного качества жизни пациентов приобрело использование во время оперативных вмешательств высоких хирургических технологий. Это улучшило результаты лечения пациентов, оперированных после 2007 г. (p=0,0177). Использование высоких технологий не оказало существенного влияния при резекции глиом Grade II. Эти новообразования визуально отличались по цвету и консистен­ции от здоровой мозговой ткани; их отделение от последней и хирургическая резекция не требовали применения значительного оптического увеличения. Выживаемость в зависимости от применения более совершенных методов хи­рургического лечения достоверно улучшалась у пациентов с ВЗГ Grade III- IV (p=0,0054). Определено влияние современных методов нейрохирургических вмешательств на ОВ пациентов в зависимости от их возраста. ОВ пациентов в возрасте 50 лет и старше, независимо от технологии выполненного опера­тивного вмешательства, не имела достоверных различий. Следует отметить, что значительное число прооперированных пациентов пожилого и старче­ского возраста отличало более тяжелое течение заболевания. Это нередко на несколько недель сдвигало сроки проведения послеоперационной лучевой терапии, что отрицательно отразилось на результатах выживаемости. Уста­новлена статистически достоверная разница показателей ОВ у пациентов моложе 50 лет (p=0,0211).

Изучены результаты лечения 458 пациентов детского возраста (233 маль­чиков и 225 девочек в возрасте от 0 до 17 лет) с установленной морфологией и степенью злокачественности МГ. Среди 458 пролеченных и обследованных пациентов у 414 были НЗГ и у 44 - ВЗГ. Основным фактором, влиявшим на про­должительность и качество жизни пациентов с НЗГ, явилась радикальность оперативного вмешательства. Показатели 5- летней ВБП и ОВ у 176 пациен­тов с полным удалением НЗГ статистически значимо (р<0,01) отличались от таковых у 238 детей с остаточным новообразованием. ВБП и ОВ у детей после радикальной операции составили 95% и 100% соответственно. Существенно ниже эти показатели оказались у пациентов с неполным удалением НЗГ, со­ставляя 47% и 67% соответственно (р<0,01). Послеоперационное специальное онкологическое лечение 238 детей с неполным удалением МГ не обеспечило статистически достоверного улучшения результатов. ВБП и ОВ 134 пациентов после комбинированного и комплексного лечения была 49% и 75%, а для 104 детей, у которых операция была единственным методом лечения, 51% и 78% соответственно (р<0,01).

Первоочередным методом лечения 44 пациентов с ВЗГ было хирургиче­ское вмешательство с максимально возможным удалением новообразования, однако им всем проводилась послеоперационная ЛТ и ХТ. Показатели 3-лет­ней ОВ и ВБП детей с анапластической астроцитомой (АА) составили 30% и 15% соответственно, а пациентов с глиобластомой (ГБ) - 23% и 17%,5 - летняя ОВ у пациентов с АА оказалась 25%, ВБП - 15%. Показатели ВБП после полно­го удаления опухоли статистически значимо отличались от таковых у детей с остаточным новообразованием (р<0,01): 2-летняя ВБП у данной группы паци­ентов составила 49%. Существенно ниже этот показатель оказался после не­полного удаления опухоли, составляя 13%. После проведения четырех блоков ХТ (винкристин, циклофосфан, этопозид, карбоплатин, цисплатин) с последу­ющим облучением ложа опухоли 2-летняя ВБП составила 19%. У пациентов, у которых применялся метод послеоперационного ведения, включавший со­четанное применение облучения остаточной опухоли в суммарной очаговой дозе 55-60 Гр с двумя блоками ХТ (цисплатин, этопозид, винкристин, ифосфа- мид) или сочетанное применение ЛТ с темодалом, аналогичный показатель составил 29%.

При выполнении МРС общую серию наблюдений составил 91 пациент с глиальными опухолями головного мозга. Проводили анализ спектрограмм, построение параметрических карт и карт цветного картирования распреде­ления метаболитов и их соотношений. Результаты МРС сопоставляли с дан­ными патоморфологического исследования операционного материала. Про­веден анализ динамики метаболических изменений в опухолевой ткани по оценке соотношения Cho/Cr, Cho/NAA и NAA/Cr. Наиболее информативными тестами для оценки наличия злокачественного процесса в церебральных тка­нях было определение уровней Cho, Cr а также соотношений NAA/Cr, Cho/Cr и Cho/NAA. Так, диагностическая чувствительность для этих тестов составила соответственно 84,2, 92,1, 86,8, 92,1 и 92,1%, а диагностическая эффектив­ность - соответственно 75,4, 76,8, 76,8, 75,3 и 78,2%, что указывало на их вы­сокую диагностическую достоверность. Установлено статистически значимое повышение соотношений Cho/NAA и Cho/Cr при возрастании степени злока­чественности глиальных опухолей между четырьмя группами пациентов. При сравнении соотношений исследованных метаболитов в группах пациентов с НЗГ и ВЗГ выявлено статистически значимое повышение Cho/NAA (р=0,003) и Cho/Cr (р=0,0005) у пациентов с ВЗГ. Метаболические изменения, связанные с повышением уровня соотношения холина/креатина в нервной ткани, отража­ли степень злокачественности течения глиальных опухолей. По данным МРС наиболее значимыми диагностическими критериями для подтверждения на­личия опухолевого процесса в головном мозге явились уровень Cho, а также индекс Cho/Cr, поскольку эти параметры обладали высокой диагностической чувствительностью и эффективностью.

Метод ДТТГ отображал влияние МГ на проводящие пути, представлял информацию о ходе волокон, их смещении, нарушении целостности или про­растании опухолью, а также изменении структуры. При небольших разме­рах новообразований обычно имело место смещение волокон проводящих трактов вследствие воздействия опухоли, в том числе с разрушением части нервных волокон в зоне локализации МГ. При больших размерах новообразо­ваний, наряду со значительным смещением проводящих путей по периферии МГ, отмечалось поражение волокон в зоне опухолевого роста при выражен­ном истончении и значительном уменьшении их количества. Вовлечение во­локон проводящих путей в патологический процесс проявлялось их отеком, деформацией, инвазией, инфильтрацией опухолью и даже разрывом. При рас­пространении новообразований на функционально значимые зоны с вовле­чением в процесс основных проводящих путей ограничивалась возможность удаления МГ в максимальном объеме, а после операции была высока веро­ятность возникновения или усугубления неврологических нарушений. В фор­мировании тактики хирурга о предстоящем оперативном вмешательстве (подходе к новообразованию, объему резекции опухоли и т. д.) учитывали тот факт, что в условиях роста МГ привычные анатомические ориентиры обычно смещались и даже исчезали, а стандартные методы нейровизуализации (КТ и МРТ) не давали достоверной информации о таких процессах. Во время роста опухоли 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 определе­ния объема резекции новообразования. ДТТГ позволила изменять стратегию, заранее планировать операционный доступ и объем удаления внутримозго­вых опухолей, более тщательно выполнять нейрохирургическую операцию с минимальным неврологическим дефицитом и лучшим исходом лечения. Высокую информативность показала ДТТГ в оптимизации хирургических до­ступов и объемов резекции опухолей в височной доле мозга в области пере­сечения проводящих путей, идущих от зоны Брока к зоне Вернике, а также в височно-теменно-затылочной области с расположенными там пучками зри­тельной радиации.

Для выполнения операций при МГ применяли нейроавигацию, которая позволяла тщательно планировать операцию и контролировать ее ход; она снижала операционную травму путем определения наиболее безопасной тра­ектории доступа к опухоли. Производили жесткую фиксацию головы пациента в скобе Мейфилда, к которой прикрепляли «антенну» - активный следящий ин­фракрасный датчик. Далее осуществляли «регистрацию» с помощью активного инфракрасного устройства обратной связи (пойнтера), после чего навигацион­ная система выдавала точность соответствия головы пациента и виртуальной модели на дисплее. Под контролем данных дисплея навигационной установки в режиме 3D-модель с помощью инфракрасного зонда планировали эконом­ный разрез кожи и размер краниотомии; определяли оптимальное место энце­фалотомии. Далее соединяли нейронавигационную станцию и операционный микроскоп. Используя навигацию, удавалось полностью идентифицировать опухолевый узел и затем отделить его от мозговой ткани в глубине раны.

Мозговые супратенториальные новообразования нередко поражали функционально значимые двигательные и чувствительные зоны (в задне-лоб­ной и теменной областях коры головного мозга) и речевые зоны (в темен­но-височной области, преимущественно доминантного полушария). Глиомы, локализованные в задней черепной яме, травмировали черепно-мозговые нервы и мозжечок. Это вызывало появление или усиление неврологического дефицита после нейрохирургического удаления новообразования. Поскольку распределение двигательных, чувствительных и речевых зон достаточно ва­риабельно у разных пациентов и нередко выходит за рамки классических ана­томических данных об анатомическом представительстве этих центров в моз­гу, существовал высокий риск возникновения неврологических нарушений, особенно при нечетких визуально определяемых границах между здоровой тканью и глиальной опухолью. Эти проблемы помогало решить планирование адекватных хирургических манипуляций при удалении МГ путем применения ФМРТ и ИОНМ. Для адекватного проведения ИОНМ оперативное вмешатель­ство осуществляли под пропофоловым наркозом путем непрерывного титро­вания анестетика. На этапе регистрации моторных вызванных ответов в крови не должны были содержаться миорелаксанты.

Перед удалением объемного образования кортикальной или субкорти­кальной локализации проводили картирование моторной коры головного мозга биполярным зондом-стимулятором типа «вилка» и пластинки. При по­лучении с определенной точки стимуляции моторных вызванных ответов с мониторируемых мышц конечностей данную область мозга не травмировали. Далее, за пределами двигательных зон коры головного мозга, осуществляли удаление опухоли с помощью ультразвукового аспиратора-диссектора с по­следующим электрофизиологическим нейромониторингом травмированных и интактных участков мозговой коры. Также производили электрофизиоло­гическую стимуляцию субкортикальных проводящих путей с целью их макси­мального сохранения в случаях инфильтрации опухолевым процессом. Рече­вые зоны картировали при пробуждении пациента до адекватного с ним кон­такта. При удалении субтенториальных глиом в процессе ИОНМ локализовали моторные ядра черепных нервов.

У 118 пациентов (взрослых и детей) глиальные опухоли располагались в функционально значимых зонах мозга: моторно-сенсорной области коры и двигательных путей белого вещества, а также в области ствола и мозжечка. Контрольную группу составили 65 пациентов, у которых ДТТГ и ИОНМ не при­меняли. У пациентов основной группы выполняли ДТТГ и ИОНМ. Для оценки пред- и послеоперационного клинического статуса пациентов оценивали их общемозговые и очаговые неврологические симптомы: глубину пареза ко­нечностей и речевые нарушения (моторная и сенсорно-мнестическая афазия) при супратенториальных МГ, функцию каудальной группы нервов и мозжечка при субтенториальных опухолях. При использовании ДТТГ 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 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 МГ. При сочетан­ном использовании ДТТГ и ИОНМ у 12 (30,8%) пациентов основной группы 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 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 (р=0,046); двигательные и речевые нарушения имели место соответственно в 5,1% и 18,4% наблюдений. Таким образом, применение ИОНМ в процессе нейрохирургического вмешатель­ства позволяло картировать функционально значимые зоны головного мозга. Сочетанное применение ДТТГ и ИОНМ, наряду с традиционным использова­нием нейронавигации и микрохирургической техники нейрохирургических вмешательств, обеспечило повышение радикальности операций и снизило риск неврологического дефицита при удалении глиальных новообразований вблизи моторной зоны головного мозга и каудальной группы черепно-мозго­вых нервов.

Реализация поставленных задач позволила решить крупную научно-прак­тическую проблему нейрохирургии и онкологии в оказании этапной меди­цинской помощи пациентам с нейроэпителиальными глиальными опухолями головного мозга. При этом значительно увеличились диагностические и ле­чебные возможности врачей различных специальностей (нейрохирургов, не­врологов, педиатров, лучевых диагностов, онкологов, лучевых терапевтов) в определении стратегии и индивидуальной тактики ведения каждого пациента с этой сложной патологией.

**Выводы**

1. Комбинированное (хирургическое и лучевое) лечение МГ обеспечивает вероятность одно-, трех-, пяти- и десятилетней ОВ у 60,9%, 37,6%, 32,3% и 22,7% взрослых пациентов при медиане выживаемости от 0,8 до 8 лет в за­висимости от степени злокачественности новообразований. Применение во время оперативных вмешательств навигации и микрохирургической техники достоверно улучшает отдаленные результаты лечения новообра­зований (p=0,005). В этих случаях одно-, трех- и пятилетняя ОВ составляет 47,6%, 18,7% и 13,8% соответственно, а после использования прежних ме­тодов хирургического лечения - 39,1%, 11,0% и 8,3% (р<0,005). В пользу целесообразности организации этапного ведения пациентов в республи­канских нейрохирургическом и онкологическом центрах свидетельствуют низкие показатели госпитальной заболеваемости МГ (12,1%) в региональ­ных учреждениях страны, а также значительное число (41%) неопериро- ванных пациентов с данной патологией.
2. Основным фактором, достоверно влияющим на эффективность лечения МГ у пациентов детского возраста, является хирургическая резекция ново­образований в их максимальном объеме (р<0,05). После тотального удале­ния НЗГ вероятность 5-летней выживаемости без прогрессии ВБП у детей составляет 95%, а после неполной их резекции - 47% (р<0,005). ЛТ и ХТ после частичного удаления новообразований достоверно не увеличивают выживаемость пациентов (c показателями ВБП у 48% и 39% соответствен­но), их следует применять при признаках прогрессирования НЗГ. Пред­ложенные отечественными детскими онкологами методы комплексного лечения пациентов с ВЗГ достоверно увеличивают на 10% ВБП (р<0,005). Актуальность проблемы определяют высокие стандартизованные показа­тели заболеваемости НЗГ и ВЗГ (1,34 и 0,13 соответственно с ежегодным приростом на 1,01% и 0,63%), а также тот факт, что МГ у детей являются второй по частоте причиной смертности среди всей педиатрической он­кологической патологии.
3. При мультивоксельной МРС c высокой степенью диагностической чув­ствительности, значимости и специфичности устанавливается степень злокачественности МГ (Grade I-IV) по содержанию и соотношениям ме­таболитов: Cr, Cho и NAA. По мере увеличения анаплазии МГ достоверно повышаются показатели соотношений Ch/NAA с 1,45 до 2,13 (р=0,02) и Ch/ Cr с 1,23 до 2,21 (р=0,001) с ДЧ 98%, ДЗ 76% и ДС 51%.
4. Выполнение нейрохирургических вмешательств по поводу МГ осущест­вляется с использованием методов ДТТГ, ФМРТ и ИОНМ. Применение ДТТГ обеспечивает визуализацию проводящих трактов белого вещества головного мозга и способствует установлению допустимых пределов хи­рургической резекции МГ. Для этого оцениваются варианты смещения и деформации нервных волокон по поверхности новообразований, а также их вовлечения в патологический процесс в виде уменьшения количества, изменения структуры и разрыва. Предоперационная ФМРТ, при наличии продуктивного контакта с пациентом, дает возможность визуализировать речевые и двигательные зоны в головном мозгу. Метод ИОНМ позволяет путем картирования двигательных и речевых зон мозговой коры, а также черепно-мозговых нервов избежать послеоперационных очаговых невро­логических нарушений, которые в основной и контрольной группах паци­ентов имеют место у 5,1% и 18,4% пациентов соответственно (р=0,046).

**Литература**

1. Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути даль­нейших поисков) / под ред. Ю.А. Зозули. - Киев: [ЕксОб], 2007. - 636 с.
2. Интраоперационная комбинированная спектроскопия (оптическая биопсия) глиом головного мозга / А.А. Потапов [и др.] // Журн. вопр. нейро­хирургии им. Бурденко. - 2013. - Т. 77, № 2. - С. 3-10.
3. Корниенко, В. Н. Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. - М. : [б. и.], 2007. - 1328 с.
4. Лучевая диагностика опухолей головного и спинного мозга / Б.В. Гайдар [и др.]. - СПб. : Фолиант, 2006. - 335 с.
5. Магнитно-резонансная спектроскопия : рук. для врачей / С. С. Багненко [и др.]; под ред. Г.Е.Труфанова,Л.А.Тютина. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. - 239 с.
6. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга : (обзор литерату­ры) / А. А. Дяченко [и др.] // Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии. - 2013. - № 13. - С. 19-24.
7. Chan-Seng, E. Awake mapping for low-grade gliomas involving the left sagittal stratum: anatomofunctional and surgical considerations / E. Chan- Seng, S. Moritz-Gasser, H. Duffau // J. of Neurosurg. - 2014. - Vol. 120, № 5. - P. 1069-1077.
8. Diffusion tensor tractography in the presurgical assessment of cerebral gliomas / Z. Farshidfar [et al.] // The Neuroradiol. J. - 2014. - Vol. 27, № 1. - P. 75-84.
9. Duffau, H. A new concept of diffuse (low-grade) glioma surgery / H. Duffau // Adv. and Tech. Stand. in Neurosurg. - 2012. - Vol. 38. - P. 3-27.
10. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis / A. Noorbakhsh [et al.] // J. of Neurosurg. - 2014. - Vol. 120, № 1. - P. 31-39.
11. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis / P. C. De Witt Hamer [et al.] // J. of Clin. Oncol. - 2012. - Vol. 30, № 20. - P. 2259-2265.
12. Improved survival time trends for glioblastoma using SEER 17 population­based registries / M. Koshy [et al.] // J. of Neurooncol. - 2012. - Vol. 107, № 1. - P. 207-212.
13. Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations / L. Bello [et al.] // Neurosurg. Focus. - 2010. - Vol. 28, № 2. - P. E6.
14. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography / J. M. Gonzalez-Darder [et al.] // Neurosurg. Focus - 2010. - Vol. 28, № 2. - P. E5.
15. Pattern of care and effectiveness of treatment for glioblastoma patients in the real world: Results from a prospective population-based registry. Could survival differ in a high-volume center? / A.A. Brandes [et al.] // Neurooncol. Pract. - 2014. - Vol. 1, № 4. - P. 166-171.
16. Primary brain tumors in adults / D. Ricard [et al.] // Lancet. - 2012. - Vol. 379, № 9830. - P. 1984-1996.
17. Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systemic evidence-based analysis / O.J. Zarnett [et al] // JAMA. Neurol. - 2015. - Vol. 72, № 5. - P. 589-596.
18. White matter integrity assessed by diffusion tensor tractography in a patient with a large tumor mass but minimal clinical and neuropsychological deficits / M. Bozzali [et al.] // Funct. Neurol. - 2012. - Vol. 27, № 4. - P. 239-246.

Борисенко А.В.

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

Актуальные вопросы клиники, диагностики, алгоритм лечения фибромиалгии

Резюме

Автором на основании анализа литературных данных освещаются совре­менные взгляды на этиологию, патогенез, клинические проявления фибро­миалгии, дифференциальную диагностику этого заболевания с хроническим миофасциальным болевым синдромом, терапевтические подходы к лечению.

**Введение**

Фибромиалгия (ФМ) - заболевание, характеризующееся хронической диффузной ноющей болью в мышцах или мышечно-скелетной болью, возни­кающей без какой-либо видимой причины, наличием болевых точек (tender points) (БТ), сопровождающееся утренней скованностью [1-3]. ФМ - хрони­ческое заболевание, поражающее людей наиболее трудоспособного возрас­та, приводящее к значительному снижению качества жизни, к ограничению общения, невозможности полноценного участия в социальной жизни. Выра­женная социальная дезадаптация приводит более чем в 50% случаев к отказу пациентов с ФМ от профессиональной деятельности, а при сохранении трудо­способности эффективность их деятельности снижается до 40% (J. Carbonella- Abello, Munich, 2008).

Как правило, пациенты с ФМ предъявляют жалобы на утомляемость, на­рушения сна, физическую слабость, головную боль, субъективное ощуще­ние припухлости суставов, парестезии, синдром раздраженного кишечника, дисменорею, тревогу, сниженный фон настроения, депрессию (J. Carbonella- Abello, Munich, 2008).

Основным методом верификации диагноза ФМ является выявление ги­перчувствительности определенных БТ. Количество БТ при ФМ должно быть не менее 11 из 18 пальпируемых зон [4, 5].

Критерием определения БТ служит появление умеренной или сильной боли в зоне пальпации. БТ отражают участки повышенной чувствительности к болевым стимулам, не являются следствием локального воспаления или повреждения тканей. При выполнении пальпации болевых точек рекомен­дуется оказывать равномерное давление на парные точки, и с тем же усили­ем пальпировать другие участи тела для сравнения чувствительности. Сила пальцевого давления, производимого в этих точках, должна составлять 4 кг (ориентиром нужной силы давления является побеление ногтевого ложа ис­следователя). Точка учитывается как позитивная, если испытуемый отмечает боль [6, 7].

Определены критерии диагностики синдрома ФМ: генерализованная боль и ощущения усталости в мышцах, длящиеся более 3 месяцев в анамнезе; боль в правой и левой половинах туловища; боль при пальпации, по крайней мере в 11 из 18 исследуемых зон (в местах прикрепления затылочных мышц, в про­странстве между поперечными отростками CV-CVII, в месте прикрепления на­достной мышцы выше ости лопатки, в средней части верхнего края трапецие­видной мышцы, в месте II реберно-хрящевого сочленения, на 2 см дистальнее латерального надмыщелка плеча, в верхнем наружном квадранте ягодицы по переднему краю большой ягодичной мышцы, кзади от выступа большого вер­тела, в области коленного сустава, несколько проксимальнее его).

ФМ часто маскируется следующими синдромами: синдромом хрониче­ской усталости в 21-80%, синдромом раздраженного кишечника в 32-80%, нарушением функции височно-нижнечелюстного сустава в 75%, головной болью напряжения в 10-80%, повышенной чувствительностью к изменениям температуры и погоды в 35-55%, интерстициальным идиопатическим цисти­том в 13-21%, хронической абдоминальной болью и функциональными рас­стройствами кишечника в 18% случаев (J. Carbonella-Abello, Munich, 2008).

Вторичная ФМ может наблюдаться при мигрени, хлыстовой травме, брук- сизме, ревматоидном полиартрите, остеоартрозе, эндометриозе (J. Carbonella- Abello, Munich, 2008).

Установлено, что факторами риска развития ФМ являются генетическая предрасположенность (врожденная недостаточность серотонинэргических систем головного мозга), хронический и острый стресс, длительно существу­ющие вертеброгенные болевые синдромы (J. Carbonella-Abello, Munich, 2008).

Жалобы и клинические проявления ФМ имеют сходство с жалобами и клиническими проявлениями у пациентов на ранних стадиях ревматоидного полиартрита, при некоторых коллагенозах (полимиозите, системной крас­ной волчанке, синдроме Шегрена), гипотириозе, тириоидите, диабетической полинейропатии, на ранних стадиях злокачественных заболеваний, хро­нических инфекционных заболеваниях, расеянном склерозе, болезни Пар­кинсона, синдроме хронической усталости, депрессивных расстройствах, миофасциальном болевом синдроме, метаболических и медикаментозных миопатиях.

В то же время ФМ часто наблюдается у пациентов с ревматоидным поли­артритом, системной красной волчанкой, рассеянным склерозом, гипотире­оидите.

Клинические проявления ФМ, такие как хронический болевой мышечный синдром, пальпаторно определяемые ТТ, психоэмоциональное расстройство, преимущественно в виде депрессивных проявлений, нарушение сна, роль позного и физического перенапряжения в возникновении обострений, уси­ление болевого синдрома являются симптомами, сходными с проявлениями хронического миофасциального болевого синдрома (МФС). В настоящее вре­мя признается самостоятельность этих состояний с наличием клинических различий, имеющих различное течение, прогноз и принципы терапевтиче­ских подходов [8-12]. Отличиями ФМ от МФС являются: диффузный характер

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических проявлений ФМ и МФС (P. Sarzi-Puttini, Munich, 2008)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ п.п.** | **Признак** | **Фибромиалгия** | **Миофасциальный синдром** |
| 1 | Соотношение мужчин и женщин | 1:10 | 1:1 |
| 2 | Распространенность боли | Диффузная | Локальная |
| 3 | Характер боли | Хронический | Острый |
| 4 | Уровень боли по ВАШ | Не выше 50% | Выше 50% |
| 5 | Течение заболевания | Хроническое | Острое |
| 6 | Наличие болевого паттерна | Не характерно | Характерно |
| 7 | Наличие болезненных мышеч­ных уплотнений | Не характерно | Характерно |
| 8 | Наличие болезненных (чувстви­тельных) точек | Tender points | Trigger points |
| 9 | Вегетативные проявления | Полисистемные, чаще пароксиз­мальные | Локальные |
| 10 | Нарушения сна | В 98,0% случаев | Не характерны |
| 11 | Депрессия | В 96,0% случаев | Не характерна |
| 12 | Болевой порог | Снижен в ТР и вне болевой зоны | Снижен только в болевой зоне |
| 13 | Локальное терапевтическое воздействие | Не эффективно | Эффективно |

Таблица 2

Сравнительная характеристика болезненных (чувствительных) точек при ФМ и МФС (P. Sarzi-Puttini, Munich, 2008)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ п.п.** | **Характеристика болезненных (чувствительных) точек** | **Tender points** | **Trigger points** |
| 1 | Локализация | В определенных анатомических зонах, чаще в местах прикрепления мышц и сухожилий | Определяется топографией вовле­ченной мышцы или групп мышц |
| 2 | Количество | Не менее 11 из 18 исследуемых точек | Не ограничено, мо­гут быть расположе­ны в любой мышце |
| 3 | Симметричность | Характерна | Не характерна |
| 4 | Воспроизводимость боли | Не характерно | Характерно |
| 5 | Гиперчувствительность кожи | Характерна | Не характерна |
| 6 | Симптом прыжка | Отсутствует | Присутствует |
| 7 | Локальный судорожный ответ | Отсутствует | Присутствует |

болевых проявлений, облигатность присутствия и специфические характери­стики болевых точек, наличие болевого синдрома, разнообразных соматиче­ских, алгических, вегетативных и других проявлений.

Таким образом, в настоящее время ФМ рассматривается как самостоятель­ный симптомокомплекс, имеющий широкое распространение и достаточно чет­кие клинические очертания. ФМ встречается в основном у женщин любого воз­раста, но чаще в возрасте 40-60 лет. Боль - основной симптом ФМ. Боль может сопровождаться другими симптомами, сходными по происхождению. В табл. 3 представлены данные о частоте встречаемости основных симптомов ФМ.

Пусковым механизмом ФМ может выступать стресс или длительно суще­ствующие болевые синдромы, особенно у людей, имеющих генетическую предрасположенность. Имеются определенные факторы риска и факторы, повышающие вероятность возникновения ФМ. ФМ может существовать па­раллельно с другими заболеваниями, при которых пациенты предъявляют жа­лобы на боль, а также с ревматическими заболеваниями. При ФМ различные стимулы вызывают нарушения центральных механизмов восприятия боли, что приводит к хронизации боли. Доказана индивидуальная гиперчувстви­тельность к боли и наличие индуцированных изменений в соответствующих

Таблица 3

Частота встречаемости симптомов фибромиалгии (P. Sarzi-Puttini, Munich, 2008)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ п.п.** | **Симптомы** | **Частота встречаемости (%)** |
| 1 | Широко распространенная боль | 97,6 |
| 2 | Болезненность в 11 из 18 пальпируемых точек | 90,1 |
| 3 | Утомляемость | 81,4 |
| 4 | Утренняя скованность | 77,0 |
| 5 | Нарушение сна | 74,6 |
| 6 | Парестезии | 62,8 |
| 7 | Головная боль | 52,8 |
| 8 | Тревога | 47,8 |
| 9 | Дисменорея | 40,6 |
| 10 | Тошнота | 35,8 |
| 11 | Депрессия | 31,5 |
| 12 | Синдром раздраженного кишечника | 29,6 |
| 13 | Учащенное мочеиспускание | 26,3 |

центрах головного мозга, нарушения в гипоталямо-гипофизарно-надпочечни- ковой системе, симпатическом отделе вегетативной нервной системы, систе­ме опиатных рецепторов [13].

Некоторые авторы отмечают, что у пациентов с ФМ имеет место наруше­ние циркадности продукции мелатонина, проявляющееся в значительном снижении пиковых концентраций мелатонина в 4 часа утра при общей тен­денции снижения мелатонина в 8 часов утра [14].

Выраженность психоэмоциональных нарушений, депрессии при ФМ тесно связаны с наличием и выраженностью болевого синдрома. Установлен слож­ный характер взаимосвязей между болевым синдромом, проявлениями при ФМ инсомнии, психологическими нарушениями и биомеханическими марке­рами воспаления, метаболизма соединительной ткани, показателями оксида- тивно-нитрозативного стресса [15]. Одним из факторов, способствующих раз­витию гипералгезии, является гипомагнезиемия [16].

У пациентов с ФМ в 92,6% случаев наблюдается модуляция рефлектор­ной возбудимости спинного мозга в виде гиперрефлексии спинальных моно­нейронов. Для пациентов с ФМ характерно также повышение рефлекторной возбудимости проприобульбарных нейронов, участвующих в реализации R2-KOMnoHeHTa мигательного рефлекса. Авторы объясняют это возможным дефицитом нисходящего тормозного контроля ЦНС на сегментарный аппарат

спинного мозга, а также недостаточностью интраспинальных тормозных ме­ханизмов в условиях притока хронической ноцицептивной афферентации с периферии от мышечно-фасциальных структур [17].

В сыворотке крови пациентов с ФМ обнаруживается снижение уровня се­ротонина и аминокислоты триптофана, отмечается снижение активности се­ротонинергической и норадренергической систем [13].

При ФМ тяжесть клинических проявлений и степень дезадаптации паци­ентов вызвана как специфическими для этого заболевания нарушениями, так и сопутствующими психовегетативными и хроническими болевыми расстрой­ствами.

Экономические потери при ФМ складываются из прямых расходов на ле­чение этого заболевания со стороны пациента, расходами системы здравоох­ранения, а также из неполученной прибыли работодателей.

Современные представления об этиологии, патогенезе, клинических про­явлениях ФМ позволяют более дифференцированно подходить к лечению этого заболевания.

**Лечение ФМ**

Лечение ФМ должно быть комплексным и включать как прием лекарствен­ных препаратов, так и нефармакологическое воздействие на симптомы болез­ни. Подход к лечению хронической боли при ФМ предполагает применение разнонаправленной лечебной стратегии, которая должна включать различ­ные лекарства, аэробные упражнения, психотерапию для уменьшения ди­стресса и обучение контролю за своим состоянием и эмоциями [18, 19].

Алгоритм лечения ФМ: образование пациента, лекарственная терапия, аэробные упражнения, нетрадиционные методы лечения, психотерапия (D. Buskilla, Munich, 2008).

**Медикаментозное лечение**

Высокая достоверность эффективности:

* трициклические антидепрессанты;
* селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и неселектив­ные ингибиторы обратного захвата серотанина;
* антиконвульсанты.

Умеренная достоверность эффективности: трамадол.

Слабая достоверность эффективности:

* селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
* гормоны роста, трописетрон.

Недостоверная эффективность: опиоиды, кортикостероиды, нестероид­ные противовоспалительные средства, бензодиазепиновые и небензодиазе­пиновые снотворные средства.

Немедикаментозная терапия

Высокая достоверность эффективности:

* образование пациента;
* аэробные упражнения;
* психотерапия, позновательно-поведенческая терапия. Умеренная достоверность эффективности:
* растяжка;
* гипноз, БОС-терапия, бальнеотерапия.

Слабая достоверность эффективности: акупунктура, хиропрактика, ману­альная терапия и массаж, электротерапия, фонофорез.

Не доказана эффективность: инъекции в БТ, упражнения на гибкость (D. Buskilla, Munich, 2008).

**Литература**

1. Боровая, Т.В. Проблема хронической диффузной боли: фибромиалгия / Т.В. Боровая // Приложение к журналу Семейное дело - Семейный доктор. - 2016. - № 2. - Минск. - С. 9-12.
2. Табеева, Г.Р. Болевой синдром у больных фибромиалгией / Г.Р.Табеева // Не­врология. Русский медицинский журнал ММА им. И.М. Сеченова. - 2002. - Т.11, № 12, - Москва, - С. 586-589.
3. Бускила, Д. Фибромиалгия, синдром хронической усталости и синдром ми­офасциальной боли / Д. Бускила // Международный медицинский журнал «Current Opinion in Rheumatology». - 1999. - №11. - Израиль. - С. 28-35.
4. Боровая, Т.В. Фибромиалгия. Вопросы диагностики и лечения / Т.В. Боро­вая, А.Г. Захаренко, Н.Н. Силивончик, А.И. Хоменко, В.С. Одинец // Матери­алы 3 Евразийского конгресса ревматологов. Изд. Вопросы организации и информирования здравоохранения. - 2016. - Минск. - С. 64-67.
5. Кириллова, Е.Ф. Мышечная боль при остеохондрозе позвоночника: новые подходы к диагностике и лечению: Автореф. Дис. Кан.мед.наук : 14.00.39 / Е.Ф. Кириллова // Оренбур. Гос.мед.ун-тет. - изд. «Оренбургская губерния». - 2004. - Оренбург. - 30 с.
6. Подчуфарова, Е.В. Скелетно-мышечные боли в спине / Е.В. Подчуфарова // Русский медицинский журнал ММА им. И.М. Сеченова. - 2005 г. - Т.13. - №12. - Москва. - С. 836-840.
7. Сорока, Н.Ф Первичная фибромиалгия / Н.Ф. Сорока, Э.Ф. Михневич // Журнал «Здравоохранение». - 2002. - № 2. - Минск. - С. 20-29.
8. Воробьева, О.В. Боль в спине и конечностях в практике терапевта (фокус на невоспалительные миалгии) / О.В. Воробьева // Справочник поликли­нического врача. - 2014. - №6. - Москва. - С. 6-13.
9. Иваничев, Г.А. Мануальная терапия / Г.А. Ивачев // Журнал «Мануальная терапия». - 2001. - № 1. - Казань. - С. 68-77.
10. Иваничев, Г.А. Мышечно-фасциально-связочная боль / Г.А. Ивачев // Жур­нал «Мануальная терапия». - 2001. - № 1. - Казань. - С. 30-37.
11. Короткова, С.Б. Клинико-психофизиологическая характеристика фибро­миалгии: Автореф. Дис. канд. мед.наук: 14.00.13 / С.Б. Короткова // Москов­ский гос. мед. ун-т. - 2000. - Москва. - 23 с.
12. Петров, К.Б. Феномен триггерной точки / К.Б. Петров // Журнал «Мануаль­ная терапия». - 2001. - № 1. - Москва. - С. 68-77.
13. Серая, Н.П. Функциональное состояние рефлекторной активности мозга у больных с фибромиалгическим синдромом / Н.П. Серая, П.З. Шепеть // Неврологический вестник. - 2007. - Т. 39. - № 3. - Краснодар. - С. 138-139.
14. Коляденко, С.В. Содержание мелатонина ИЛ-8 и ИЛ-10 в плазме крови боль­ных с фибромиалгией: связь с клиническими проявлениями и эффектив­ностью лечения: Афтореф. дис. канд.мед.наук: 14.01.12. / С.В. Коляденко // Донецкий гос. мед. ун-т. - 2007. - Донецк. - 24 с.
15. Сулейманова, Г.П. Психосоматические соотношения и внутренняя картина болезни у больных синдромом первичной фибромиалгии: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.39. / Г.П. Сулейманова //Волгоградский гос. мед. ун-т. - 2005. Волгоград. 23 с.
16. Порошин, А.В. Значение гипомагнезиемии в патогенезе болевых и психо­вегетативных нарушений при первичной фибромиалгии: Автореф. Дис. канд.мед.наук: 14.00.25, 14.00.13. / А.В. Порошин // Волгоградский гос. мед. ун-тет. - 2008. - Волгоград. - 23 с.
17. Серая, Н.П. Клинико-функциональные особенности нейромоторной систе­мы у больных фибромиалгиями: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.11 / Н.П. Серая // ГБОУ ВПО «Саратовский гос. мед. ун-т». - 2012. - Казань. - 21 с.
18. Серая, Н.П. Клинико-функциональные особенности нейромоторной систе­мы у больных фибромиалгиями: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.11 / Н.П. Серая // ГБОУ ВПО «Саратовский гос. мед. ун-т». - 2012. - Казань. - 21 с.
19. Епифанов, Е.А Лечение фибромиалгии / Е.А. Епифанов, А.В. Епифанов // Журнал «Практический опыт». - 2007. - № 1 (37). - Москва. - С. 39-42.
20. Епифанов, В.А. Восстановительное лечение при заболеваниях и повреж­дениях позвоночника / Епифано В.А., Епифанов А.В., Баринов А.Н. // Сб. 3-е издание. - «Медпресс-информ». - 2016 г. - Москва. - С. 211-222.

Жукова Т.В., Смеянович А.Ф., Борисейко А.В., Хмара М.Е., Недзьведь М.К., Полякова С.М.

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

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

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

Активация апоптоза как фактора онкогенеза в механизме противоопухолевой активности вируса болезни Ньюкастла при лечении глиом

Резюме

В статье представлены собственные экспериментальные данные о про­тивоопухолевой активности вируса болезньи Ньюкастла в зависимости от уровня апоптоза опухолевых клеток Эрлиха и способности этого вируса инак­тивировать эндонуклеазасодержащий макромолекулярный комплекс, стиму­лирующий рост аденокарциномы молочной железы у мышей.

**Ключевые слова:** вирус болезни Ньюкастла (ВБН), апоптоз, РНК-индуциро- ванные эндонуклеазасодержащие комплексы, антивирусный макромолеку­лярный комплекс (АМК), онкогенез, аденокарцинома молочной железы мы­шей (опухоль Эрлиха).

**Введение**

Рассматривая проблему апоптоза при злокачественных новообразова­ниях, нельзя не согласиться с автором одной из фундаментальных моногра­фий последних лет по структурной биологии апоптоза, что высокому уровню митозов в опухолевой ткани может быть противопоставлен только высокий уровень апоптоза. Приобретение способности избегать апоптоз является ос­новной из особенностей раковых клеток, которая обеспечивается функциони­рованием гена bcl-2, а также утратой активности проапоптозного регулятора гена p53, способного индуцировать синтез генов группы Bax как продуктов апоптоза [1]. Противоопухолевая активность апоптозных клеток связана с тем, что на их наружной мембране появляются биологически активные мар­керы, узнаваемые иммунологически компетентными клетками, обладающими противоопухолевой активностью [2, 3, 4]. Известно, что апоптозные клетки, в противовес погибающим от цитолиза, осуществляют презентацию онкогенов, что также может способствовать развитию иммунологического ответа, при­водящего к их эллиминации [5]. В связи с этим в последние годы стратегия активации апоптоза и ингибирование антиапоптозных белков семейства bcl-2 является одной из основных при разработке противовирусных препаратов. К сожалению, до настоящего времени в клинической практике такие препа­раты отсутствуют.

По этой причине наше внимание привлекли данные о способности непа­тогенного для человека вируса болезни Ньюкасла вызывать апоптотическую гибель клеток у инфицированных этим вирусом эмбрионов кур, что можно объяснить высокой протеолитической активностью эмбриональных белков, а именно каспаз как ключевых ферментов апоптоза [1, 2, 3, 4, 6, 7, 8].

Учитывая вышеизложенные литературные данные и полученные нами ра­нее результаты о 100%-й выживаемости мышей при использовании ВБН-со- держащей алантоисной жидкости эмбриона кур, вводимой внутрибрюшинно совместно с клетками аденокарциномы Эрлиха, можно предположить, что в этих условиях раковые клетки погибали не в результате цитолитической ак­тивности вируса, а вследствие ВБН-индуцированного апоптоза, связанного с протеолитической активностью алантоисной жидкости эмбриона кур и после­дующей активацией иммунологического ответа у животных. Нельзя исключить также роль ВБН в нейтрализации эндонуклеазасодержащих микро-РНК-инфи- цированных комплексов, участвующих в процессах онкогенеза [9, 10, 11].

Полученный нами при помощи панкреатической рибонуклеазы анти­вирусный макромолекулярный комплекс (АМК) подавлял цитолитическую активность ряда вирусов, за исключением ВБН, и, самое главное, - он не об­разовывался при использовании этого патогена, что свидетельствовало о способности последнего инактивировать подобные комплексы. Важно под­черкнуть, что АМК характеризовался высоким содержанием СНЗ-групп, спо­собных осуществлять метилирование CpG-островков ДНК, чему в настоящее время придается большое значение как эпигенетическому фактору онкогене­за, связанному с подавлением активности bcl-2 [12, 13, 14, 15].

Этот компонент выступает как своеобразный донор метильных групп. АМК стимулирует синтез РНК (возможно, микро-РНК), что характерно для вы­сокозлокачественных глиом с высоким содержанием метилтрансфераз, спо­собствующих метилированию CpG островков ДНК [16]. Нельзя не отметить тот факт, что минусгеномные вирусы, к которым относится и ВБН, осуществляют метилирование собственных РНК за счет 5-концевых фрагментов клеточных тРНК по так называемому механизму «похищения шапок» (cap-snatching) [2]. Если это происходит в опухоли, то «похищение шапок» у злокачественной клетки может быть одним и, возможно, ведущим фактором в онколитическом действии этого патогена за счет возобновления активности p53.

Все вышеизложенное, а также недавно опубликованные данные, получен­ные в США и Китае, о экспрессии чужеродных генов в опухолевых клетках с помощью ВБН дают основание согласиться с мнением китайских исследовате­лей, что ВБН может быть идеальным средством для создания нового направ­ления в терапии злокачественных новообразований [6, 7].

**Цель исследования**

Изучение влияния уровня апоптоза опухолевых клеток на противоопухо­левую активность ВБН и его способность инактивировать АМК, стимулирую­щий рост опухоли Эрлиха в эксперименте.

**Материалы и методы**

Использовали ВБН, вакцинный штам «Н», полученный из института ви­русологии им. Д.И. Ивановского в 1984 г. (по современной международной классификации: ND vitus vaccine (МТН-68/Н, Anticancet Res.21 (1a), 125-135, 2001), который культивировали в суспензионной культуре опухолевых кле­ток аденокарциномы молочной железы мышей с титром 9,0 1дТЦД 50/0,1 мл для оценки уровня апоптоза, при инфицировании клеток ВБН использовали суспензионную культуру опухолевых клеток аденокарциномы (800-900x103 клеток/мл) со средой ДМЭМ и 10%-й эмбриональной сывороткой, а также с этой средой и 20%-й эмбриональной сывороткой с добавлением 2 мл 1%-го трипсина на 100 мл среды; термостабильный АМК получали при помощи панк­реатической рибонуклеазы и вируса герпеса простого, как описано ранее [13]. Опухолевые клетки аденокарциномы Эрлиха прививали мышам подкожно в объеме 0,2 мл (20x106 кл/мл). ВБН вводили животным внутрибрюшинно в объеме 0,5 мл на пятый день после подкожно привитой опухоли через каждые 3-4 дня в течение 25 дней. Противоопухолевую активность вируса оценивали по весу опухоли в опытных и контрольных группах. Таким же образом оце­нивали влияние на рост опухоли АМК, также вводимого мышам внутрибрю­шинно. Для изучения уровня апоптоза проводилось иммуногистохимическое исследование с р53и bcl-2 [1].

Способ получения АМК при помощи ВПГ и панкреатической рибонуклеа­зы, а также его субъединичная структура описаны ранее [12, 13, 14, 15].

**Результаты и обсуждение**

Влияние вируссодержащей аллантоисной жидкости (ВАЖ) и культураль­ного вируса на выживаемость мышей с аденокарциномой молочной железы (опухоль Эрлиха) представлено в табл. 1.

Таблица 1

Влияние ВАЖ и культурального вируса на выживаемость мышей с опухолью Эрлиха

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группы** | **Инфекционность и гемаглютинирующая активность** | **Срок жизни живот­ных (дни)** |
| ВАЖ оп. Эрлиха | 7,0Lg ТЦД 50/0,1 мл 1:256 ГАЕ | 360\* |
| Культуральный вирус + оп. Эрлиха | 7,0gW 50/0,1 мл 1:256 ГАЕ | 17 |

Примечание: \* - срок наблюдения.

В приведенных выше данных опухолевые клетки выдержали в термостате с вируссодержащей аллантоисной жидкостью или суспензией культурально­го вируса в течение 1 часа, а затем вводили животным внутрибрюшинно. Как видно, при использовании культурального вируса животные погибли через 17 дней, тогда как в случае вируссодержащей аллантоисной жидкости животные прожили 360 дней (срок наблюдения). Необходимо отметить, что как инфек­ционная, так и гемаглютинирующая активность используемого ВБН была оди­наковой. Поэтому, учитывая ранее приводимые литературные данные [6, 9], можно предположить, что в первой группе под влиянием ВБН и эмбриональ­ных протеолитических белков имело место появление среди опухолевой тка­ни клеток в состоянии апоптоза, что стимулировало адекватный иммунологи­ческий ответ, определивший выживание животных.

Ниже представлены данные о влиянии сред, используемых для суспензи­онного культивирования аденокарциномы молочной железы мышей, инфи­цированных ВБН на процент апоптозных клеток.

Как видно, увеличение протеолитической активности за счет эмбриональ­ной сыворотки и трипсина увеличивало количество апоптозных клеток в су- спензиозной культуре опухолевых, инфицированных ВБН.

Таблица 2

Влияние сред культивирования опухоли на процент апоптозных клеток опухоли, инфицированной ВБН

|  |  |
| --- | --- |
| **Группы** | **% апоптозных клеток** |
| Интактные клетки оп. Эрлиха | 0,67±0,33 |
| Среда РМЕМ + 10%-я эмбриональная сыворотка + ВБН | 2,281±,00 |
| Среда РМЕМ + 20%-я эмбриональная сыворотка + 2 мл трипсина + ВБН | 13,3±1,90 |

Таблица 3

Противоопухолевый эффект ВБН

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Среды** | **Вес опухоли (контроль)** | **Вес опухоли (опыт)** |
| Среда РМЕМ + 10%-я эмбриональная сыворотка + ВБН | 10,20±,5 | 4,7±0,32 |
| Среда РМЕМ + 20%-я эмбриональная сыворотка + 2 мл трипсина | 9,08±0,41 | 3,25±0,17 |

Было также установлено, что ВБН, культивируемый на среде с 20%-й эм­бриональной сывороткой и трипсином, оказывал более выраженный проти­воопухолевый эффект у мышей с подкожно привитой опухолью Эрлиха через 25 дней (табл. 3).

В контроле вместо ВБН вводили физиологический раствор внутрибрюш­инно.

Важным является и тот факт, что ВБН, в отличие от обладающего канцеро­генными свойствами ВПГ, при инкубации с панкреатической рибонуклеазой не образовывал АМК и не снижал своих цитолитических свойств под влияни­ем последнего (табл. 4, 5).

Таблица 4

Различия ВПГ и ВБГ в образовании АМК

|  |  |
| --- | --- |
| **Вирусы (100-150 мин)** | **Характеристика комплекса** |
| ВПГ + РНКаза | 97 кДа, состоит из РНКазы, белка 67 кДа и низкомолекулярных нуклеатидов |
| ВБН + РНКаза | Комплекс не образовывался |

Таблица 5

Влияние рибонуклеазосодержащего комплекса на цитолитолитические свойства ВПГ и ВБГ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вирусы** | **ЦПД (контроль)** | **РК 97 кДа** | **Подавление** |
| ВПГ | 8,0 | 4,0 | 4,0 |
| ВБН | 9,0 | 9,0 | 0 |

Таблица 6

Влияние РК на рост опухоли Эрлиха

|  |  |
| --- | --- |
| **Группы** | **Вес (25дней)** |
| РК | 15,8±0,4 |
| Контроль | 8,7±0,24 |

Данные, отраженные в табл. 4 и 5, свидетельствуют о том, что ВБН не толь­ко не образует рибонуклеазасодержащих (РК) комплексов, но и способен их разрушать, сохраняя титр ВБН на уровне контроля. Последнее обстоятельство может быть основным в вопросе противоопухолевой активности ВБН. Так, по­лученный нами при помощи ВПГ комплекс стимулировал рост опухоли Эрлиха у мышей (табл. 6).

РК вводили внутрибрюшинно каждые 3-4 дня. В контроле вводили физ­раствор.

Таким образом, анализ литературных и собственных данных позволяет сделать вывод о необходимости расширения исследований об онкологиче­ских свойствах ВБН при его взаимодействии с раковыми клетками. У этого вируса есть целый ряд положительных свойств по сравнению с другими, осо­бенно ДНК-содержащими патогенами, многие из которых, особенно папави- русы, гепадновирусы, аденовирусы, герпесвирусы и поксвирусы, сами по себе способны трансформировать клетки in vitro, являясь облигатными протоонко­генами. ВБН, как и вся группа парамиксовирусов, такими свойствами не обла­дает. Кроме того, этот вирус вызывает заболевания только у птиц, тогда как у людей в случае инфицирования имеет место только конъюнктивит и трахеит, протекающие в легкой форме и без осложнений. Проведенные серологиче­ские исследования показывают, что около 96% человеческой популяции се­ронегативны по отношению к ВБН, чего нельзя сказать о других вирусах как кандидатах использования в онколизе. Заслуживает внимания и тот факт, что ВБН как онколитический вирус способен стимулировать иммунологические процессы, активируя синтез интерферона 1-го типа и цитокинов, определяя при этом участие главного комплекса гистосовместимости, адгезию лимфоци­тов и антигенпрезентирующих клеток благодаря экспрессии вирусных глико­протеидов на поверхности малигнизированных клеток.

Считаем необходимым подчеркнуть способность ВБН вызывать не толь­ко цитолиз, но и апоптоз в опухолевых клетках, что сопровождается сохра­нением их плазматической мембраны с фиксацией на них вирусных белков и гликопротеидов, определяющих в конечном счете гетерогенезацию опу­холевых клеток и стимуляцию специфического иммунного ответа. Способ­ность ВБН разрушать РНК-индуцированные комплексы, определяющие «умолкание» (silencing) цитолитических свойств онкогенных вирусов как одного из обязательных условий проявления их трансформирующей ак­тивности, может быть одним из существенных противоопухолевых свойств этого патогена. Нельзя исключить и то, что ВБН, осуществляя «cap snatching» (похищение метильных групп у раковых клеток), лишает последних жизне­способности. Известно также, что подобное деметилирование приводит к активации белка p53. Установленная нами способность повышения уровня апоптоза как фактора противостоящего митотической активности при повы­шении протеолитических свойств сред культивирования in vitro позволяет предположить возможность такого подхода при терапии злокачественных глиом in vivo как наиболее терапевтически резистентных опухолей. Считаем, что такая вирусная терапия может быть противопоставлена активирующим антиапоптозным свойствам вируса простого герпеса. Этот вопрос является предметом наших дальнейших исследований.

**Литература**

1. Вересов, В.Г. Структурная биология апоптоза. - Минск «Белорусская нау­ка», 2008. - 397 с.
2. Кешелева, В.В. Неадьювантная терапия рака молочной железы с примене­нием онкологического вируса болезни Ньюкастла/В.В. Кешелава [и др.] // Вопросы онкологии. - 2009. - Т. 55. № 4. - С. 433-435.
3. Ahlert, T. Tumor - cell number viability as qualiru and efficacy parameters of autologous virus-modified cancer vaccines with breast or ovarian cancer/ T. Ahlert [at al.] // Clin.oncol. - 1997. - Vol. 15, № 4. - P. 1354-1366.
4. Zamarin, D. Oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy: old challenges and newdirections / D. Zamarin, P. Palese // Future Microbiol. - 2012. - Vol. 7 (3) . - P. 347-367.
5. Lam, K.M. Apoptosis as cause of death in chicken embryos inoculated with Newcastle disease virus / K.M. Lam [at al.] // Microb. Pathog. - 1995; 19 (3). - P. 169-174.
6. Ravindra, P.V. Induction of apoptosis in Vero cells by Newcastle disease virus requires viralreplication, de-novo proteinsynthesis and caspase activation / P.V. Ravindra [at al.] // Virus Res. - 2008; 133 (2). - P. 285-290.
7. Ravindra, P.V. HN protein of Newcastle disease virus causes apoptosis in chicken embryo fibroblast cells / P.V. Ravindra [at al.] //Arch Virol. - 2008; 153 (4). - P. 749-754.
8. Ravindra, P.V. Time course of Newcastle disease virus-induced apoptotic pathways/ P.V. Ravindra [at al.] // Arch Virol. - 2009; 144 (1-2). - P. 350-354.
9. Хмара, М.Е. Вируссодержашая алантоисная жидкость как ингибитор ро­ста асцитной карциномы Эрлиха В.В./ М.Е. Хмара [и др.] // Современное состояние и перспективы развития микробиологии и биотехнологии: материалы международной научной конференции. - Минск, 2004. - С. 250.
10. Хмара, М.Е. Онколитический вирус болезни Ньюкастла: особенности противовирусной активности у животных и перспективы клинического применения в терапии злокачественных новообразований/ М.Е. Хмара, В.Г. Гудков// Современные проблемы инфекционной патологии. - 2014. - Вып. 2. - С. 257-261.
11. Zorn, U. Induction of cytokines and cytotoxicity against tumor cells by Newcastle disease virus/ U. Zorn [at al.] // Cancer Biother. - 1994. - Vol. - 9. P. 225-231.
12. Хмара, М.Е. Молекулярные аспекты вирусиндуцированного канцерогене­за и терапии новообразований / М.Е. Хмара, Т.В. Жукова, В.Г. Гудков // Ме­дицинские новости. - 2015. - № 12. - С. 14-17.
13. Votyakov, M.E. Antiviral and Physico-chemical Properties of Macromolecular Complex Isolated from the Virus - Infected Cell Extract Treated with Ribonuclease/ M.E. Votyakov [at al.] // Contr.Oncol. - 1984. - Vol. 20. - P. 176-184.
14. Войтяков В.И. Ингибитор, обладающий противовирусной активностью и способ его получения / В.И. Войтяков, М.Е. Хмара, В.М. Ткач // Открытия, изобретения. - 1983, № 2. - С. 204.
15. Хмара М.Е. Патогенетические аспекты хронического герпетического энце­фалита. - Минск «РИВШ БГУ», 2004. - 137 с.

УДК 616.858-008.6: 616.831-089

Лихачев С.А., Марьенко И.П., Буняк А.Г.

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

Возможности глубокой стимуляции мозга в коррекции произвольного позного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона

Резюме

Произвольный позный контроль - сложная, сознательно управляемая фор­ма контроля поддержания устойчивости вертикальной позы при инициации смыслового двигательного акта. Цель исследований - проанализировать ди­намику произвольного позного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне глубокой стимуляции мозга с использованием динамических тестов при стабилометрическом исследовании. Применение динамического стабило- метрического «Теста на устойчивость» и «Теста со ступенчатым воздействием» позволили выявить и оценить нарушения инициации произвольного движе­ния и проследить их динамику на фоне нейростимуляции. Полученные ре­зультаты с учетом корреляционных связей с показателями оценочных шкал указывают на улучшение определенных показателей произвольного позного контроля у пациентов в течение первого месяца глубокой нейростимуляции с последующей стабилизацией в течение 2 лет наблюдения.

**Ключевые слова**: произвольный позный контроль, болезнь Паркинсона, глу­бокая стимуляция мозга, стабилометрия.

**Введение**

Постуральная устойчивость - способность сохранять равновесие в верти­кальном положении. Произвольный позный контроль - сложная, сознатель­но управляемая форма контроля поддержания устойчивости вертикальной позы при инициации смыслового двигательного акта при непосредственном участии базальных ганглиев, мозжечка, моторных зон коры головного мозга при таких усложненных условиях сохранения постурального равновесия, как, например, ходьба и преодоление препятствия [2].

В изучение нарушений постуральной устойчивости в последние годы большой вклад внесли новые инструментальные методы исследования, такие как стабилография, видеоанализ движений, позволяющие уточнить ряд кли­нических и патогенетических особенностей постуральных нарушений [1, 3, 4].

Нейростимуляции субталамического ядра (STN) в сочетании с примене­нием леводопасодержащих лекарственных средств улучшает статический постуральный контроль у пациентов с болезнью Паркинсона. При сложных ситуациях для сохранения вертикальной позы, таких как динамические тесты и сенсорные нагрузки, стратегии адаптации постуральной функции имеют бо­лее сложные механизмы. Нейростимуляция STN оказывает синергетический эффект с леводопасодержащими лекарственными средствами для коррекции постуральных нарушений и влияет как на дофаминергические, так и на недо­фаминергические пути постурального контроля [11].

По мнению Shivitz N. и соавторов (Стэнфордский университет, Калифор­ния, США, 2006), нейростимуляция STN в комбинации с леводопасодержащи­ми лекарственными средствами является наилучшим способом коррекции сенсорного аспекта постурального контроля [15]. Результаты исследований Johnson L. и соавторов показали, что нейростимуляция GPi в комбинации с ле­водопасодержащими лекарственными средствами положительно влияет на позный контроль за счет нивелирования побочных эффектов леводопы [13].

Исследователи из Италии Rocchi L. и соавторы оценивали влияние глу­бокой стимуляции мозга и леводопасодержащих лекарственных средств на постуральный контроль с использованием постурографии. Было показано, что применение леводопасодержащих лекарственных средств усиливает нарушения постуральной функции, в то время как глубокая стимуляция кор­ректирует постуральные нарушения [14].

В 2015 году была опубликована работа Collomb-Clerc A., Welter M.L. о вли­янии глубокой стимуляции STN и GPi на постуральную функцию и походку. Результаты исследования показали, что нейростимуляция STN и GPi улучша­ют параметры ходьбы и поддержание вертикальной позы, но не оказывает положительный эффект, а в некоторых случаях усугубляет нарушения дина­мического постурального контроля, в особенности нейростимуляция STN. Рассматриваются новые мишени - ретикулярная часть черной субстанции - substantia nigra pars reticulata (SNr) и педункуло-понтинное ядро - pedunculo pontinus nucleus (PPN). Показано, что нейростимуляция SNr и PPN не влияют на параметры походки, но улучшают произвольный позный контроль и посту­ральный контроль походки [10].

Последние исследования механизмов поддержания вертикальной позы у пациентов с БП связаны с использованием технологии обратной биологиче­ской связи. В ходе проведенных ранее исследований определена высокая на­дежность метода стабилографии с динамическими тестами при диагностике нарушений реактивного позного контроля у пациентов с БП [8].

Поэтому представляется важным разработка методических подходов, которые позволяют объективизировать и прогнозировать адаптацию посту­ральной функции пациента на фоне ГСМ и помогают на этом основании выра­ботать тактику его реабилитации.

**Цель исследования**

Оценить динамику произвольного позного контроля у пациентов с бо­лезнью Паркинсона на фоне глубокой стимуляции мозга с использованием клинической оценки и стабилометрического исследования с динамическими тестами.

**Материалы и методы**

В группу исследования вошли пациенты с БП, которым была проведена имплантация электродов в глубокие структуры головного мозга, нейрости­мулятора в подключичную область. Нарушения постуральной функции у па­циентов оценивали с помощью комплексного показателя, характеризующего контроль вертикальной позы и изменения походки - Postural Instability and Gait Disorder (PIGD), который включает пункты 13 - падения, 14 - застывания, 15 и 29 - походка, 30 - постуральная устойчивость II и III части унифициро­ванной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона - Unified Parcinson’s disease rating scale (UPDRS) [6, 12] и модифицированной шкалы оценки дви­гательной активности Tinnetti (Tinetti Balance and Gait Test) по показателям «устойчивость», «походка» и «двигательная активность» в on-med и off-med состояниях [16].

Всем пациентам проводилась стабилометрическая оценка произвольного постурального контроля при выполнении «Теста на устойчивость» и оценки скорости восстановления пациентами равновесия при отклонении их вперед при выполнении «Теста со ступенчатым воздействием» на этапе отбора и че­рез 1, 6, 12, 24 месяца. Все стабилометрические исследования проводились в период «включения» (on-med) (т. е. период действия дофаминергических ле­карственных средств).

Тест на устойчивость позволяет выявить и оценить нарушения инициации произвольного движения, что является значимым проявлением постураль­ных нарушений, которые описанными качественными способами не реги­стрируются и остаются без внимания специалистов.

**Методика проведения Теста на устойчивость.** Испытуемый устанавли­вается на платформу по стандартной методике и инструктируется о правилах проведения теста. На дисплее компьютера располагаются 2 маркера. Красный маркер отображает положение ЦД (центра давления) испытуемого, зеленый маркер, управляемый программой, плавно смещается в одну из сторон. Зада­ча испытуемого состоит в том, чтобы удерживать красный маркер отклонени­ем тела на движущемся зеленом маркере. Результаты представляются в виде диаграммы, развернутой в направлениях тестирования. Длина каждого стол­бика диаграммы соответствует величине отклонения ЦД в каждом направле­нии (мм). Позволяет оценить запас устойчивости человека при отклонении в одном из четырех направлений - вперед, назад, вправо, влево.

При проведении «Теста на устойчивость» оценивались следующие показа­тели: отклонение вперед - характеризует запас устойчивости пациента в пе­реднем направлении; отклонение назад - характеризует запас устойчивости пациента в заднем направлении; отношение вперед/назад - характеризует ба­ланс между отклонениями вперед и назад; отклонение вправо - характеризу­ет запас устойчивости пациента при отклонении вправо; отклонение влево - характеризует запас устойчивости пациента при отклонении влево; отноше­ние вправо/влево - характеризует баланс между отклонениями вправо и вле­во; отношение сагитталь/фронталь - характеризует баланс отклонений между сагиттальной и фронтальной плоскостями; площадь зоны перемещения - ха­рактеризует общий запас устойчивости в любом направлении [5].

**Методика проведения теста со ступенчатым воздействием.** Паци­ент стоит на стабилометрической платформе перед экраном, на котором изображена мишень и отображается движение центра давления человека с помощью маркера. В начале теста центр мишени соответствует среднему по­ложению центра давления человека на опорную плоскость. В ходе теста про­изводят изменение положения мишени и человека просят быстро изменить положение туловища только за счет изменения угла в голеностопном суставе таким образом, чтобы совместить образ центра давления с центром мишени и удерживать его в окрестности этого положения.

Проба со ступенчатым воздействием проводилась в два этапа: 1-й этап - компенсации воздействия; 2-й этап - возврат в исходное состояние. Показате­ли пробы рассчитывались отдельно для этапов компенсации и возврата. Для каждого этапа строился переходной процесс, который представляет собой график во времени реакции человека на ступенчатое воздействие. Ступенча­тое воздействие заставляет человека перейти из одного состояния в другое, в нашем случае - отклониться вперед и затем вернуться в исходное положение. Переходный процесс разбивался на следующие этапы:

* Латентный период (ЛП), сек - длительность этапа осмысления задачи и подготовки к компенсации отклонения цели.
* Время размаха (ВРх), с - длительность этапа размаха, движения ЦД в на­правлении, противоположном направлению отклонения цели в секундах.
* Время броска (ВБ), с - длительность этапа перемещения ЦД в направлении отклонения цели от времени окончания латентного периода или оконча­ния размаха, если он был, до времени первого максимума переходного процесса после этапов латентного периода и размаха.
* Скорость броска (СБ), мм/с - скорость пациента на этапе перемещения ЦД в направлении отклонения цели от времени окончания латентного пери­ода или окончания размаха, если он был, до времени первого максимума переходного процесса после этапов латентного периода и размаха.
* Время реакции (ВРц), с - время, за которое пациент компенсирует воздей­ствие. Начинается с момента возникновения воздействия до начала этапа удержания.
* Время удержания (ВУ), с - длительность этапа удержания в месте отклоне­ния цели (вычислялось по формуле: 8 (с) «минус» время реакции (с)) [5, 7]. Статистический анализ полученных результатов проводили с использо­ванием параметрических и непараметрических методов. Критерий Манна - Уитни (U-test) использовался для анализа количественных признаков двух независимых выборок. Критерий Вилкоксона (Wilkoxon: T, Z) применялся для сравнения количественных признаков в зависимых группах. Корреляцион­ный анализ проводили с использованием метода ранговой корреляции Спир­мена (rs).

**Результаты и обсуждение**

Группу исследования составили 52 пациента с болезнью Паркинсона с имплантированными электродами в субталамические ядра - 40 человек, вну­тренний сегмент бледного шара - 9 человек, вентральное интермедиальное ядро таламуса - 3 человека и нейростимулятором подкожно в подключич­ную область. Средний возраст 55,98±7,04 года, длительность заболевания

**Динамика оценки двигательной активности по показателю PIGD и noTinetti Balance and Gait Test, Me (0,25; 0,75), баллы**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показа- тели** | **До операции** | | **1 мес. после опе­рации** | | **6 мес. после опе­рации** | | **1 год после опе­рации** | | **2 года после опера­ции** | |
| **off** | **on** | **off** | **on** | **off** | **on** | **off** | **on** | **off** | **on** |
| PIGD | 6 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2,5 | 0,5 |
| (4; 7) | (0; 1) | (0; 3) | (0;0) | (0; 2) | (0;0) | (1;4) | (0; 1) | (1;4) | (0; 2) |
| P |  |  | 0,000019 | 0,001378 | 0,000386 | 0,035601 | 0,000779 | 0,211471 | 0,008419 | 0,876722 |
| Устойчи- | 15 | 23 | 21 | 24 | 22 | 24 | 21 | 24 | 20,5 | 22 |
| вость | (11; 20) | (22; 24) | (19; 22) | (24; 24) | (20; 24) | (23; 24) | (19; 22) | (23; 24) | (17; 23) | (19; 24) |
| p |  |  | 0,000419 | 0,020796 | 0,006040 | 0,483840 | 0,006980 | 0,777565 | 0,833635 | 0,506746 |
| Походка | 9 (7; 12) | 16  (15; 16) | 14  (12; 15) | 16  (16; 16) | 15  (14; 16) | 16  (16; 16) | 13  (12; 15) | 15  (14; 16) | 13  (12; 15) | 15  (15; 16) |
| P |  |  | 0,000935 | 0,779435 | 0,010788 | 0,674987 | 0,003729 | 0,071190 | 0,345448 | 0,19746 |
| Двигатель­ная актив­ность | 22  (19; 27) | 39  (38; 40) | 34 (32; 36,5) | 40 (39; 40) | 37  (34; 39) | 40 (38; 40) | 33,5  (31; 36) | 39 (36; 40) | 32  (26; 37) | 37,5  (35; 40) |
| р |  |  | 0,000654 | 0,038301 | 0,008590 | 0,528613 | 0,005772 | 0,637767 | 0,888638 | 0,755658 |

209

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **До операции** | **1 мес. после опе­рации** | **6 мес. после опе­рации** | **1 год после опе­рации** | **2 года после операции** |
| Отклонение впе­ред, мм | 40,50 (29,50; 64,00) | 64,00 (41,00; 64,00) | 64,00 (34,00; 64,00) | 50,00  (36,00; 57,00) | 55,00  (40,00; 63,00) |
| T;Z |  | 17,0; 2,817 | 3,0; 1,859 | 17,0; 1,070 | 6,0; 0,943 |
| Р |  | 0,004854 | 0,062980 | 0,284504 | 0,345448 |
| Отклонение назад, мм | 44,50 (40,00; 62,00) | 52,00 (42,50; 64,00) | 47,00 (40,00; 54,00) | 43,00 (39,00; 64,00) | 55,00 (42,00; 64,00) |
| T;Z |  | 68,5; 0,740 | 15,5; 0,350 | 21,5; 1,022 | 7,0; 0,734 |
| Р |  | 0,459085 | 0,726286 | 0,306557 | 0,463072 |
| Отношение впе- ред/назад | 0,89 (0,60; 1,00) | 1,00  (0,81; 1,51) | 1,09  (0,87; 1,42) | 0,91  (0,70; 1,33) | 0,94 (0,72; 1,37) |
| T;Z |  | 31,0; 2,373 | 9,0; 1,260 | 29,0; 0,356 | 7,0; 0,734 |
| Р |  | 0,017621 | 0,0,207579 | 0,722108 | 0,463072 |
| Отклонение впра­во, мм | 64,00 (32,00; 64,00) | 64,00 (32,00; 64,00) | 52,50 (36,00; 64,00) | 49,00 (33,00; 64,00) | 52,50 (35,00; 64,00) |
| T;Z |  | 28,0; 0,445 | 7,0; 0,734 | 10,0; 1,120 | 6,5; 0,269 |
| Р |  | 0,656642 | 0,463072 | 0,262619 | 0,787407 |
| Отклонение влево, мм | 60,50 (39,50;64,00) | 42,00 (40,00; 64,00) | 45,00 (39,00; 64,00) | 64,00 (50,00; 64,00) | 44.00 (40,00; 64,00) |
| T;Z |  | 76,0; 0,023669 | 8,5; 0,929 | 7,0; 0,734 | 4,0; 0,944 |
| Р |  | 0,981117 | 0,352543 | 0,463072 | 0,345232 |

Таблица 2

Результаты значений показателей «Теста на устойчивость» у пациентов на фоне ГСМ на протяжении 2 лет. Me (0,25;

0,75)

Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **До операции** | **1 мес. после опе­рации** | **6 мес. после опе­рации** | **1 год после опе­рации** | **2 года после операции** |
| Отношение вправо/ влево | 1,00 (0,55; 1,54) | 1,00  (0,58; 1,52) | 1.04  (0,66; 1,60) | 1.00  (0,55; 1,04) | 0,95 (0,81; 1,56) |
| T;Z |  | 77,5; 0,348 | 8,0; 1,014 | 24,0; 0,357 | 11,0; 0,507 |
| Р |  | 0,727538 | 0,310495 | 0,721277 | 0,612090 |
| Отношение сагитталь/ фронталь | 0,92 (0,75; 1,17) | 1,01  (0,93; 1,23) | 1,06  (0,94; 1,23) | 0,96 (0,81; 1,02) | 1,05  (0,99; 1,26) |
| T;Z |  | 49,0; 1,851 | 9,0; 1,260 | 31,0; 0,177822 | 13,0; 0,169 |
| Р |  | 0,064150 | 0,207579 | 0,858863 | 0,865772 |
| Площадь зоны пере­мещения, кв.мм | 4495,00 (3536,00;  5760,00) | 5513,50 (3998,00;  6752,00) | 3583,00  (3108,00; 5096,00) | 4779,00  (4180,00; 5404,00) | 5282,50  (4223,00; 5848,00) |
| T;Z |  | 69,0; 1,046 | 13,0; 0,700 | 7,0; 2,312 | 13,0; 0,169 |
| Р |  | 0,295425 | 0,483840 | 0,020796 | 0,865772 |

составила 11,37±3,49 года, распределение по стадиям заболевания: 2-2,5-я стадии по Хен - Яру - 32 человека, 3-я стадии по Хен - Яру - 20 человек. Дли­тельность приема леводопасодержащих лекарственных средств 8,35±3,75 года, среднее значение эквивалентной дозы леводопы - 1090,82±360,16 мг.

Результаты оценки постуральной функции по шкалам на фоне ГСМ в тече­ние 2 лет представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, выявлено статистически значимое различие по пар­ному критерию Вилкоксона: снижение показателя PIGD в off-med период на протяжении 2 лет ГСМ и повышение показателей «устойчивость», «походка» и «двигательная активность» по Tinetti Balance and Gait Test в off-med период на фоне работы нейростимулятора, что свидетельствует о положительном влия­нии ГСМ на постуральную функцию.

С целью объективизации нарушений произвольного позного контроля па­циентам проводился «Тест на устойчивость» на этапе отбора и через 1, 6, 12, 24 месяца после имплантации электродов и нейростимулятора в период on- med. Результаты значений показателей «Теста на устойчивость» у пациентов на фоне ГСМ представлены в табл. 2.

При анализе значений показателей «Теста на устойчивость» выявлено ста­тистически значимое отличие по парному критерию Вилкоксона: увеличение по показателям «отклонение вперед» через 1 месяц оперативного лечения 64,00 (41,00; 64,00) мм (T=17, Z=2,817, p=0,004854), «отношение отклонения вперед к отклонению назад» через 1 месяц после оперативного лечения, который составил 1,00 (0,81; 1,51) (T=31, Z=2,373, p=0,017621). Выявлено ста­тистически значимое по парному критерию Вилкоксона «увеличение площа­ди зоны перемещения» через 1 год до 4779,00 (4180,00; 5404,00) мм2 (T=7,0, Z=2,312, p=0,020796). Увеличение значений по вышеперечисленным показа­телям характеризует увеличение запаса устойчивости пациентов в переднем направлении, улучшение баланса между отклонениями вперед и отклонени­ями назад. По всем остальным показателям выявлено статистически незначи­мое изменение значений без ухудшений.

Таким образом, можно говорить об улучшении произвольного позного контроля в виде увеличения запаса устойчивости в направлении вперед у пациентов в течение 1 месяца ГСМ, увеличение площади зоны перемещения через 1 год и сохранение запаса устойчивости во всех направлениях на протя­жении последующих 2 лет.

Выявлены прямые корреляционные связи при использовании ранговой корреляции Спирмена между значениями комплексного показателя PIGD в on-med и значением показателя движения вправо «Теста на устойчивость» (rs=0,478741, р=0,005573), значением коэффициента отношения вправо/влево «Теста на устойчивость» (rs=0,392048, р=0,026472) на этапе отбора. Выявлены

Результаты значений показателей «Теста со ступенчатым воздействием» у пациентов основной группы на фоне ГСМ, Me (0,25; 0,75)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **До операции** | **1 мес. после опе­рации** | **6 мес. после опе­рации** | **1 год после опе­рации** | **2 года после операции** |
| Латентный период, (1-й этап), с | 0,47 (0,35; 0,56) | 0,44 (0,34; 0,56) | 0,42 (0,42; 0,50) | 0,48 (0,35; 0,60) | 0,50 (0,44; 0,80) |
| T;Z |  | 54,0; 0,698 | 13,0; 0,169 | 12,0; 0,338 | 10,0; 0,676 |
| Р |  | 0,485135 | 0,865772 | 0,735317 | 0,498963 |
| Латентный период (2-й этап), с | 0,43 (0,29; 0,47) | 0,38 (0,32; 0,50) | 0,42 (0,40; 0,48) | 0,41  (0,29; 0,52) | 0,46 (0,32; 0,54) |
| T;Z |  | 63,0; 0,258 | 1,5; 2,113 | 4,5; 1,258 | 6,0; 1,352 |
| Р |  | 0,795987 | 0,034611 | 0,208414 | 0,176297 |
| Время размаха, (1-й этап), с | 0,669 (0,58; 0,93) | 0,68 (0,56; 0,76) | 0,64 (0,62; 0,76) | 0,74 (0,63; 0,84) | 0,70 (0,56; 0,82) |
| T;Z |  | 136,5 | 13,0; 0,700 | 8,0; 1,014 | 12,0; 0,338 |
| Р |  | 0,136443 | 0,483840 | 0,310495 | 0,735317 |
| Время размаха, (2-й этап), с | 0,54 (0,49; 0,67) | 0,64 (0,50; 0,70) | 0,60 (0,56; 0,64) | 0,69 (0,59; 0,74) | 0,54 (0,00; 0,76) |
| T;Z |  | 54,0; 0,723 | 7,0; 1,183 | 5,0; 1,153 | 2,0; 2,028 |
| Р |  | 0,469114 | 0,236724 | 0,248865 | 0,042523 |
| Скорость размаха, (1-й этап), мм/с | 14,64  (4,89; 35,03) | 15,62  (7,35; 24,54) | 31,69 (13,74; 42,12) | 13,21  (9,10; 32,27) | 9,03  (0,58; 17,60) |
| T;Z |  | 52,0; 0,031 | 8,0; 1,400 | 11,0; 0,507 | 9,0; 0,845 |
| Р |  | 0,974960 | 0,161430 | 0,612090 | 0,398025 |
| Скорость размаха, (2-й этап), мм/с | 13,77  (9,58; 30,50) | 22,43  (8,16; 32,92) | 16,61  (13,31; 24,88) | 17,39 (10,50; 31,47) | 12,25  (0,00; 18,29) |

213

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **До операции** | **1 мес. после опе­рации** | **6 мес. после опе­рации** | **1 год после опе­рации** | **2 года после операции** |
| T;Z |  | 40,0; 1,448 | 14,0; 0,560 | 7,0; 0,734 | 13,0; 0,169 |
| Р |  | 0,147661 | 0,575403 | 0,463072 | 0,865772 |
| Время броска (1-й этап), с | 1,16 (0,72; 1,58) | 1,28 (0,80; 1,74) | 0,82 (0,74; 1,44) | 0,92 (0,75; 1,53) | 1,30 (0,78; 1,56) |
| T;Z |  | 37,5; 1,577 | 17,0; 0,140 | 12,0; 0,338 | 8,0; 1,014 |
| Р |  | 0,114769 | 0,888638 | 0,735317 | 0,310495 |
| Время броска (2-й этап), с | 1,31 (1,07; 2,05) | 1,28 (1,04; 1,52) | 1,20 (0,78; 1,52) | 1,23  (0,99; 1,46) | 1,36 (1,00; 1,72) |
| T;Z |  | 43,0; 1,293 | 14,0; 0,560 | 14,0;0 | 8,0; 1,014 |
| Р |  | 0,196109 | 0,575403 | 1,000000 | 0,310495 |
| Скорость броска (1-й этап), мм/с | 19,63 (13,75; 39,26) | 28,30 (21,49; 38,73) | 20,96 (10,51; 33,18) | 21,20 (11,93; 27,68) | 21,64 (10,76; 26,97) |
| T;Z |  | 1,0; 3,516 | 9,0; 1,260 | 0; 2,366 | 0; 2,201 |
| Р |  | 0,000438 | 0,207579 | 0,017961 | 0,027709 |
| Скорость броска (2-й этап), мм/с | 17,10  (12,75; 33,58) | 25,78  (21,28; 35,83) | 17,95 (14,74; 37,84) | 22,92 (14,20; 31,97) | 17,03  (10,76; 21,64) |
| T;Z |  | 49,0; 0,625 | 17,0; 0,140 | 3,0; 1,214 | 9,0; 0,314 |
| Р |  | 0,532130 | 0,888863 | 0,224917 | 0,753153 |
| Время реакции (1-й этап), с | 4,66 (3,06; 5,59) | 3,90 (2,78; 5,56) | 3,90 (2,76; 4,98) | 4,34 (3,80; 5,19) | 3,78 (2,74; 4,40) |
| T;Z |  | 0; 3,408 | 9,0; 0,845 | 0; 2,023 | 1,0; 2,197 |
| Р |  | 0,000655 | 0,398025 | 0,043115 | 0,027993 |
| Время реакции (2-й этап), с | 4,41 (3,26; 5,58) | 3,48 (2,38; 4,60) | 5,36 (5,06; 5,62) | 4,76 (3,93; 5,38) | 4,48 (2,44; 5,46) |

Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели** | **До операции** | **1 мес. после опе­рации** |
| T;Z |  | 47,0; 0,345 |
| Р |  | 0,729891 |
| Время удержания (1-й этап), с | 3,34  (2,41; 4,94) | 4,10  (2,32; 5,22) |
| T;Z |  | 50,0; 0,568 |
| Р |  | 0,570061 |
| Время удержания (2-й этап), с | 3,59  (2,42; 4,74) | 4,52  (3,40; 5,62) |
| T;Z |  | 50,0; 0,157 |
| Р |  | 0,875291 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **6 плес, после опе­рации** | **1 год после опе­рации** | **2 года после операции** |
|  | 17,0; 0,140 | 5,0; 1,521 | 9,0; 0,845 |
|  | 0,888863 | 0,128191 | 0,398025 |
|  | 4,10 (3,02; 5,24) | 3,66 (2,81; 4,20) | 4,22 (3,60; 5,26) |
|  | 9,0; 0,845 | 12,0; 0,338 | 11,0; 0,507 |
|  | 0,398025 | 0,735317 | 0,612090 |
|  | 2,72  (2,38; 5,36) | 3,24 (2,62; 4,07) | 3,52  (2,48; 5,56) |
|  | 17,0; 0,140 | 5,0; 1,521 | 9,0; 0,845 |
|  | 0,888638 | 0,128191 | 0,398025 |

прямые корреляционные связи между значениями показателя «устойчивость» в on-med по Tinetti Balance and Gait Test и значением показателя «движения влево» «Теста на устойчивость» (rs=0,611338, р=0,009122) на этапе отбора.

Выявлены прямые корреляционные связи при использовании ранговой корреляции Спирмена между значениями показателя «походка» в on-med по шкале М. Tinnetti и значением показателя «движения вперед» «Теста на устойчивость» (rs=0,518572, р=0,039586), значениями показателя «устойчи­вость» в on-med по шкале М. Tinnetti и значением «сагиталь/фронталь» «Теста на устойчивость» (rs=0,533530, р=0,049431) через 1 месяц. Выявлена обратная корреляционная связь между значениями показателя PIGD в on-med и значе­нием «отношения сагиталь/фронталь» «Теста на устойчивость» (rs=-0,462633, р=0,039980) через 1 месяц.

Выявленные корреляционные связи значений показателей «Теста на устойчивость» со значениями показателей по Tinetti Balance and Gait Test и PIGD позволяют объективизировать нарушения произвольного позного кон­троля на этапе отбора, а также оценить и объективизировать положительную динамику показателей через 1 месяц и установить стабилизацию количе­ственных показателей «Теста на устойчивость» в течение 2 лет после имплан­тации электродов и нейростимулятора.

Тест со ступенчатым воздействием проводился в два этапа: 1) этап компен­сации воздействия; 2) этап возврата в исходное состояние. Показатели пробы рассчитывались отдельно для этапов компенсации и возврата.

Результаты значений показателей «Теста со ступенчатым воздействием» у пациентов на фоне ГСМ представлены в табл. 3.

При анализе медианы значений показателей «Теста со ступенчатым воз­действием» у пациентов на фоне ГСМ выявлено статистически значимое уве­личение по парному критерию Вилкоксона показателя «скорость броска» на 1-м этапе через 1 месяц 28,295 (21,490; 38,725) мм/с (T=1; Z=3,516, p=0,000438), 1 год 21,195 (11,930; 27,680) мм/с (T=0; Z=2,366, p=0,017961), через 2 года 21,640 (10,760; 26,970) мм/с (T=9; Z=2,201, p=0,027709) и уменьшение показателя «время реакции» на 1-м этапе через 1 месяц 3,900 (2,780; 5,560) с (T=0; Z=3,408, p=0,000655), через 1 год 4,340 (3,800; 5,190) с (T=0; Z=2,023, p=0,043115), через 2 года 3,780 (2,740; 4,400) с (T=1; Z=2,197, p=0,027993). Полученные результаты свидетельствуют об улучшении показателей скорости броска и времени ре­акции, характеризующих произвольный позный контроль через один месяц и последующую стабилизацию на протяжении 2 лет ГСМ в сочетании с проти- вопаркинсонической терапией. По всем остальным показателям (как на этапе компенсации воздействия, так и на этапе возвратного движения) наблюдается статистически незначимое улучшение либо стабилизация (в некоторых случа­ях с небольшими колебаниями в ту или иную сторону), что свидетельствует о стабилизации и сохранении функции произвольного позного контроля у па­циентов основной группы в течение 2 лет наблюдения.

Выявлена прямая корреляционная связь при использовании ранговой корреляции Спирмена между значением показателя «время броска» на 1-м этапе «Теста со ступенчатым воздействием» и показателем «отклонение впе­ред» «Теста на устойчивость» (rs=0,480890, р=0,037133) через 1 месяц, показа­телем «отношений сагиталь/фронталь» «Теста на устойчивость» (rs=0,521912, р=0,038112) через 1 год, показателем «отношений сагиталь/фронталь» «Те­ста на устойчивость» (rs=0,521912, р=0,038112) через 1 год. Выявлена прямая корреляционная связь между значениями показателя «скорость броска» на 1-м этапе «Теста со ступенчатым воздействием» и показателем «площадь зоны перемещения» «Теста на устойчивость» (rs=0,586813, р=0,027384) через 1 год, которая объясняет увеличение скорости броска на этапе компенсации воздействия с увеличением общего запаса устойчивости у пациентов. Выяв­лена прямая корреляционная связь между значением показателя скорость броска на 2-м этапе «Теста со ступенчатым воздействием» и значением пока­зателя «площадь зоны перемещения» «Теста на устойчивость» (rs=0,615385, р=0,033170) через 2 года, значением показателя «отношение вправо/влево» «Теста на устойчивость» (rs=0,558796, р=0,047130) через 2 года. Выявлены об­ратные корреляционные связи между значением показателя «время реакции» на 1-м этапе «Теста со ступенчатым воздействием» и показателем «отношений сагитталь/фронталь» «Теста на устойчивость» (rs=-0,502611, р=0,047232) через 1 год, значением показателя «площадь зоны перемещения» «Теста на устой­чивость» (rs=-0,629844, р=0,021050) через 2 года, значением показателя «от­ношение вправо/влево» «Теста на устойчивость» (rs=-0,567455, р=0,043104) через 2 года. Выявлена прямая корреляционная связь между значением по­казателя «время удержания» на 1-м этапе «Теста со ступенчатым воздействи­ем» и показателем «отношений сагитталь/фронталь» «Теста на устойчивость» (rs=0,502611, р=0,047232) через 1 год. Выявленные корреляционные связи объясняют связь увеличения времени удержания при наклоне вперед с це­лью компенсации воздействия с увеличением запаса отклонения в сагитталь­ной плоскости и площадью зоны перемещения.

Выявлена обратная корреляционная связь при использовании ранговой корреляции Спирмена между значением показателя «время реакции» на 1-м этапе «Теста со ступенчатым воздействием» и значением показателя «поход­ка» в on-med (rs=-0,817295, р=0,002126), значением показателя «общая двига­тельная активность» в on-med (rs=-0,852651, р=0,000853) по шкале M. Tinnetti через 2 года. Выявлена прямая корреляционная связь между значением пока­зателя «скорость броска» на 1-м этапе «Теста со ступенчатым воздействием» и значением показателя «походка» в on-med (rs=0,713506, р=0,013681), зна­чением показателя «общая двигательная активность» в on-med (rs=0,664319, р=0,025776) по шкале M. Tinnetti через 2 года. Выявленные корреляционные связи показателей скорости броска и времени реакции на этапе компенсации воздействия «Теста со ступенчатым воздействием» с показателями «походка» и «общая двигательная активность» по шкале M. Tinnetti через 2 года работы нейростимулятора объективизируют улучшение произвольного позного кон­троля по сравнению с дооперационным этапом, подтверждая положительное влияние ГСМ на инициацию движений у пациентов.

**Заключение**

Проведенные исследования позволили получить результаты оценки про­извольного позного контроля на основании динамических тестов «Тест на устойчивость» и «Тест со ступенчатым воздействием», в основу которых по­ложено произвольное передвижение центра давления. Предлагаемые нами оценочные тесты позволили количественно оценить запас устойчивости па­циентов с БП на фоне ГСМ с учетом корреляционных связей (ранговой корре­ляции Спирмена), которые объясняют связь увеличения времени удержания при наклоне вперед с целью компенсации воздействия с увеличением запаса отклонения в сагиттальной плоскости и площадью зоны перемещения.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают опублико­ванные данные зарубежных авторов о положительном влиянии ГСМ на про­извольный позный контроль, улучшая двигательную активность пациентов и качество жизни в целом.

Применение динамического стабилометрического «Теста на устойчи­вость» и «Теста со ступенчатым воздействием» позволяет выявить и оценить нарушения инициации произвольного движения, что является значимым проявлением постуральных нарушений, которые качественными способами не регистрируются и остаются без внимания специалистов. Полученные ре­зультаты с учетом корреляционных связей с показателями оценочных шкал указывают на объективизацию улучшений показателей произвольного позно- го контроля в первый месяц и стабилизацию в течение 2 лет работы нейро­стимулятора.

**Литература**

1. Глозман, Ж.М. Возрастные особенности нейропсихологических рас­стройств при болезни Паркинсона / Ж.М. Глозман [и др.] // Вестник МГУ, Психология, - 1994. - № 3. - С. 25-36.
2. Иллариошкин, С.Н. Болезнь Паркинсона и расстройства движений / С.Н. Иллариошкин, Н.Н. Яхно. - М.: ООО Диалог, 2008. - 405 с.
3. Лихачев С.А., Борисенко А.В., Качинский А.Н. Состояние постуральной функции при болезни Паркинсона по данным постурографии // Невроло­гический журнал. - Т. 13, № 1. - 2008. - С. 23-26.
4. Скворцов, Д.В. Клинический анализ движения. Стабилометрия /Д.В. Сквор­цов. - М.: АОЗТ «Антидор». - 2000. - 192 с.
5. Стабилографические исследования. Руководство пользователя «Стаби- лан-01-2». - Таганрог, ЗАО «ОКБ «РИТМ», 300 с.
6. Томский, А.А. Хирургическое лечение паркинсонизма методом хрониче­ской электростимуляции области субталамического ядра : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28 / А.А. Томский ; Рос. акад. наук, НИИ нейрохир. им. Бур­денко. - М., 2004. - 172 с.
7. Третьякова, Н.А. Состояние постуральной функции при болезни Паркин­сона по данным компьютерной стабилометрии / Н.А. Третьякова // Сара­товский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, № 4. - С. 874-877.
8. Усачев, В.И. Новая методология стабилометрической диагностики наруше­ний функции равновесия тела / В.И. Усачев [и др.] // Вестник оторинола­рингологии, - 2009. - № 3. - С. 19-22.
9. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson’s disease, whereas medication does not / N. Shivitz [et all.] // Mov. Disord. - 2006. - Vol. 21, iss. 8. - P. 1088-1097.
10. Collomb-Clerc, A. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson’s disease: A systematic neurophysiological review / A. Collomb-Clerc, M.L. Welter // Neurophysiol. Clin. - 2015. - vol. 45, no 4-5. - P. 371-388.
11. Colnat-Coulbois, S. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson’s disease / S. Colnat-Coulbois [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2005. - Vol. 76, iss. 6. - P. 780-787.
12. Fahn, S. Unified Parkinson’s disease rating scale. Recent developments in Parkinson’s disease / S. Fahn [et al.]. - McMillan Healthcare Information. - 1987. - № 5. - P. 153-163.
13. Johnson, L. Interactive effects of GPI stimulation and levodopa on postural control in Parkinson’s disease / L. Johnson [et al.] // Gait Posture. - 2015. - Vol. 41, iss. 4. - P. 929-934.
14. Rocchi, L. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson’s disease / L. Rocchi, L. Chiari, F.B. Horak // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2002. - Vol. 73, iss. 3. - P. 267-274.
15. Shivitz, N. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson’s disease, whereas medication does not / N. Shivitz [et al.] // Mov Disord. - 2006. - Vol. 21, iss. 8. - P. 1088-1097.
16. Tinetti, M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients/M.E.Tinetti //J. Am. Geriatr. Soc. - 1986. - Vol. 34. - P.119-126.

Талабаев М.В., Венегас К.Ф., Антоненко А.И., Науменко Д.М., Ставбуник С.В. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Функциональная МРТ

и диффузно-тензорные изображения в хирургии новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга

Резюме

Авторами описана роль функциональной магнитно-резонансной томо­графии и диффузно-тензорных МР-изображений в планировании нейрохи­рургических вмешательств при новообразованиях функционально значимых отделов головного мозга, а также дана характеристика функциональной роли полей Бродмана, являющихся корковым представительством функций движе­ния и речи.

**Введение**

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) развиваются из ее клеток или клеток окружающих мозг тканей вследствие потери контроля над про­цессом деления. Теорий, объясняющих механизмы нарушения контроля над процессом деления нормальных клеток, множество, но действительная при­чина сегодня неизвестна. В связи с расположением опухоли ЦНС не только приводят к неврологическим и интеллектуальным нарушениям, но и серьезно угрожают жизни пациента. Первичные опухоли ЦНС стоят на втором месте по­сле лейкозов в структуре злокачественных новообразовании у детей во всем мире. Их частота встречаемости составляет 1,12-5,14 случая на 100 тыс. детей в год [23]. Многие исследователи считают, что регистрируемое увеличение заболеваемости связано преимущественно с улучшением диагностики этой патологии.

Для большинства пациентов лечение опухолей головного мозга (ОГМ) со­стоит из следующих этапов: хирургическое вмешательство по удалению или биопсии новообразования, лучевой и/или химиотерапии [37]. Каждый из этих методов является достаточно агрессивным для растущего организма и каж­дый из них сам по себе несет угрозу здоровью и жизни пациента. В результа­те операция и «поздние» негативные последствия химио- и лучевой терапии приводят к ухудшению качества жизни [24, 30, 31, 32]. Разработка и внедрение современных диагностических и нейрохирургических технологий привели к значительному расширению хирургических возможностей. Сегодня доступны удалению новообразования практически всех локализаций, применяются ме­нее «травматичные» для мозга доступы и щадящие методики удаления ново­образований.

Данный обзор посвящен современным диагностическим технологиям, по­могающим нейрохирургу сохранять качество жизни пациентов с ОГМ.

Хирургическое вмешательство в большинстве случаев является первым применяемым методом лечения, и его основная цель состоит в максималь­но полном удалении опухоли и гистологической верификации диагноза. Большинство проведенных исследований показали связь между полнотой удаления и показателями выживаемости вне зависимости от степени злока­чественности [27]. Однако хорошо известно, что опухоли ЦНС являются ин- фильтративно растущими, реальные их границы установить порой крайне сложно, что существенно ограничивает возможность радикального удаления. Агрессивная хирургия в проекции функционально значимых отделов моз­га несет угрозу развития стойкого неврологического дефицита. В случае же нерадикального удаления очевидно, что оставленная часть неоплазмы будет расти. Сегодня проводятся исследования, в которых пытаются оценить «ско­рость» роста остаточной опухоли: так, по результатам одного из них для низ­козлокачественных глиом (GII) она составляет около 4,1 мм в год [ 22].

Подчеркивая необходимость радикального удаления опухоли, сегодня не менее важным является и сохранение качества жизни после лечения. Точное знание топографии коры головного мозга, установление всех функционально значимых областей (ФЗО), проводящих трактов белого вещества у конкретно­го пациента, а также определение их взаимоотношений с опухолью, являются ключевыми элементами в нейрохирургии, позволяющими минимизировать риск развития послеоперационного неврологического дефицита.

**Роль магнитно-резонансной томографии в предоперационной подго­товке**

Стандартом диагностики новообразований ЦНС является магнитно-резо­нансная томография (МРТ). Сопоставляя клинические данные и расположе­ние патологического процесса с полями Бродмана, определяются показания к проведению функционального МРТ (фМРТ) и диффузно-тензорных изображе­ний (DTI) [1, 21, 34]. Первые работы по фМРТ были опубликованы в 1990 и 1992 годах [12, 13]. В ответ на любой внешний раздражитель или стимул в головном мозге активируется вполне определенный участок. Повышение нейрональ­ной активности вызывает увеличение потребления кислорода, что приводит к локальному увеличению уровня парамагнетика дезоксигемоголобина, кото­рый снижает уровень сигнала фМРТ. Увеличение потребления кислорода ре­ализуется через локальное усиление церебрального кровотока, в результате чего увеличивается количество оксигемоглобина, который повышает уровень сигнала фМРТ. По данным проведенных исследований количество оксигени­рованной крови, которая поступает в ответ на активность нейронов, может даже превышать метаболическое потребление кислорода. На регистрации и измерении соотношения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина основан фМРТ-сигнал - так называемый BOLD (blood oxygenation level dependent) эф­фект. BOLD-изображение использует дезоксигемоглобин в качестве эндоген­ного контрастного агента [14, 15, 16, 17].

Таким образом, в процессе исследования периоды стимуляции чередуют с контрольными периодами без стимуляции, т. е. классическая фМРТ способ­на обнаруживать различия между состояниями, обычно называемыми «rest» и «active», поскольку обнаруживается только различие в активации нейронов (и, следовательно, кровотоке). Такой способ предъявления раздражителя на­зывается «парадигмой» [34]. Большое количество изображений, полученных для каждого состояния, статистически сравниваются друг с другом для оценки изменений интенсивности. Сегодня используются двигательные, чувствитель­ные, слуховые, зрительные, речевые парадигмы [35].

ФМРТ играет важную роль в возможности функционального картирова­ния коры мозга человека, показывая топографическую взаимосвязь между патологическим процессом (опухолью, артериовенозной мальформацией, кортикальной дисплазией и т. п.) и функцией соседних отделов мозга, что по­зволяет избежать их повреждения в процессе операции, а также прогнозиро­вать вероятность развития послеоперационного неврологического дефици­та. Сегодня данная методика стандартно используется с целью локализации двигательных функций, центров речи, чувствительности, зрения.

Проведение фМРТ у детей имеет свои ограничения. Опубликованные дан­ные говорят, что даже среди взрослых пациентов в 13-30% случаев исследо­вание оказывается неинформативным в связи с возникшими трудностями при выполнении пациентом заданных парадигм, невозможностью лежать необхо­димое время неподвижно. Кроме того, при больших новообразованиях или процессах, сопровождающихся значительным перифокальным отеком точ­ность фМРТ снижается, т. к. сигнал от опухоли «перекрывает» сигнал от иссле­дуемого коркового центра, так называемый феномен «псевдо-локализации», который встречается у 14% пациентов [18, 34]. В детской практике попытку проведения функционального МРТ обычно начинают с возраста 9-10 лет, хотя данный критерий весьма условный. В нашей практике встречались пациенты 6 лет, прекрасно справляющиеся с этой задачей. Именно неспособность не­подвижно лежать в сканере является основной проблемой при выполнении исследования. До его начала с ребенком беседуют с целью наладить абсолют­но доверительные взаимоотношения и формирования заинтересованности в происходящем. Персонал, участвующий в исследовании, должен обладать необходимым терпением, вызывать чувство доверия у ребенка, уметь контак­тировать и убеждать, а также обязан понимать крайнюю важность для малень­кого пациента данного метода диагностики. В случае неудачи необходимо до­полнительно провести с ребенком и его родственниками психологическую подготовку и, возможно, даже через несколько дней повторить попытку ис­следования.

Решить проблемы и сложности при проведении исследования призвана методика rest-fMRI. Она не требует выполнения пациентом специфических для каждого случая парадигм, выполнима у пациентов с неврологическими и ког­нитивными нарушениями, а также у детей ее можно проводить в состоянии сна и наркоза. Кроме того, rest-fMRI эффективна при диагностике как первич­ных, так и дополнительных двигательных и речевых центов головного мозга (ГМ). Так, по данным Tian-Ming Qiu (2014), в отношении функции движения чувствительность и специфичность «стандартного» фМРТ составляет 78,57% и 84,76%, а чувствительность и специфичность rest-fMRI - 90,91% и 89,41% [41].

**Роль диффузно-тензорных изображений в планировании нейрохи­рургического вмешательства**

Диффузионно-тензорная визуализация (DTI), или магнитно-резонансная (МР) трактография, - одна из МР-сканирующих последовательностей, позво­ляющая оценить состояние проводящих путей ГМ, а также изучить их связь с патологическими новообразованиями, расположенными в проекции подкор­ковых ядер, стволе мозга и спинном мозге. При исследовании регистрируется диффузия молекул воды вдоль миелиновой оболочки нервных волокон, по­зволяющая получить информацию о связях между различными отделами ГМ и целостности проводящих путей [28-29]. Движение молекул воды вдоль во­локон белого вещества происходит более активно, чем в перпендикулярных направлениях [8-11]. Именно эта разница и легла в основу получения диффу­зионных тензорных изображений. Диффузия более свободна в жидкостях и ограничена в тканях. В тканях же диффузия более свободна в межклеточных пространствах и более ограничена внутри клеток (мембранами и клеточными органеллами). Чем шире межклеточные пространства, тем свободнее диффу­зия [44].

Трактография - дополнение к стандартным методам МРТ, позволяющее графически получить более детальную информацию о проводящих путях, представляя тракты в виде пучка кривых. Компьютерная обработка данных позволяет различным цветом выделить волокна проводящих путей, идущие в различных направлениях. После получения МР-изображений выделяется область интереса, в которой будет проводиться реконструкция трактограмм. Как правило, при повреждении трактов повышается диффузия и изменяется направление движения молекул воды. Считается, что по таким изменениям диффузии можно выявить поражение аксонов, оценить выраженность демие­линизации, глиоза или других патологических изменений [5].

Полученная при фМРТ и DTI информация должна использоваться нейро­хирургами как при планировании операции, так и для информирования паци­ента и его родственников о возможных последствиях нейрохирургического вмешательства [25, 34, 36].

**Функцонально значимые отделы коры головного мозга**

На практике наиболее часто стоит задача определения расположения па­тологического процесса по отношению к двигательным и речевым корковым центрам, а также чувствительным, слуховым и зрительным.

К первичным моторным центрам относят поле Бродмана 4 (соответству­ет прецентральной извилине), а также поле 6, расположенное в лобной доле сразу кпереди от прецентральной извилины. Как известно, повреждение пре­центральной извилины приводит к параличу/парезу на контралатеральной стороне тела (прозопарез, монопарез, гемипарез). Согласно функциональным методам исследования, установлено, что поле 4 отвечает за выполнение трех различных функций: моторная, соматосенсорная и «другие» (вербальная, по­буждение к действию и моторная память). Помимо функции движения, дан­ная зона контролирует последовательные действия, участвует в контроле за дыханием, ритмичными движениями (например, езда на велосипеде), зажму­риванием (моргание), горизонтальными саккадическими движениями глаз. Существует мнение о том, что первичная двигательная кора реагируют на сенсорные раздражители, т. е. активируется в дополнение к сенсорной обла­сти коры и участвует в кинестетическом восприятии движений конечностей, вибрационной, проприоцептивной, температурной (контралатеральной) и тактильной чувствительности [1].

Премоторная кора - поле 6 по Бродману. Функции данной области имеют решающее значение для сенсорного распознавания, движения и контроля тела. Ее повреждение влияет на чувствительность, двигательную способ­ность и контроль тела в пространстве. Поле 6 контролирует такие сложные функции, как поступательные движения, обучение движению, воображаемое движение, инициирование движения, моторные изображения, волевой кон­троль дыхания, горизонтальные саккадические движения глаз, смех и улыбка. Зона имеет отношение к речевой функции: переключение с одного языка на

другой, произношение слов (громко и тихо) (слева), восприятие речи, обнов­ление словесной информации, фонологическая обработка (слева), возмож­ность читать по губам, лексическое значение слов. Являясь, вероятно, самым большим полем, оно имеет отношение к таким функциям, как мнемоническая память (система «внутреннего письма», основанная на непосредственной «записи» в мозг связей между зрительными образами, обозначающими зна­чимые элементы запоминаемой информации), короткая и долговременная память, топографическая память. Также контролирует внимание: визуальное внимание, визуальное представление письма (слева), обновление простран­ственной информации, управляемые движения глаз, внимание к ритму, по­следовательности звуков (слева), внимание к человеческим голосам [1].

С точки зрения функционального строения поле 6 делят на два отдела - 6аа (дополнительная моторная кора - SMA) и 6ae - предополнительная мо­торная кора (pre-SMA) [39]. Операционная травма в пределах задних отделов SMA грозит развитием контралатерального гемипареза, в пределах передних отделов SMA и pre-SMA - явлениями моторной афазии [40]. Поле 6 распро­страняется и на медиальные отделы полушария до sulcus cingularis [29, 30, 31].

К речевым центрам коры ГМ относят центр Вернике (поле 40, поле 22 (часть зоны Вернике), поле 39 (дополнительная зона Вернике) и центр Брока (поля 44, 45). Афазия, развивающаяся при поражении данных центров, раз­лична и зависит от локализации повреждения.

Центр Вернике. Поле 40 (супрамаргинальная извилина). Супрамаргиналь- ная извилина представляет собой часть теменной доли, которая отвечает за восприятие и обработку речи. При повреждении этого поля нарушается функция корковой части слухового анализатора - первичного слухового поля и развивается сенсорная афазия. Человек, страдающий сенсорной афазией, все слышит, но не может понять содержания слов, утрачивает индивидуаль­ный опыт речевого восприятия. Корковые отделы этого поля (доминантного полушария) участвуют в поддержании сложных лингвистических процессов, таких как семантическая (смысловая) обработка услышанного, понимание абстрактных вещей, дедуктивное мышление и вербальное творчество. При ее повреждении может нарушаться контроль над поведением, зрительное сосредоточение, возможность пародировать, восприятие музыки, анализ так­тильной и проприоцептивной чувствительности и др. Также это поле отвечает за ориентацию в пространстве, а вместе с угловой извилиной отвечает за ма­тематические действия (счет).

Повреждение поля 22 также приводит к афазии Вернике. Разнообразие лингвистических функций, наблюдаемое в функциональных исследованиях, подтверждают решающую роль данного поля в восприятии и обработке речи. Звуки со сложной спектральной интенсивностью и временными структура­ми (слова, речь, музыка) активизируют пространственно-обширные ассоци­ативные слуховые области в обоих полушариях, но правая область поля 22 играет фундаментальную роль в обработке невербальных звуков. Эта область (в доминантном полушарии) играет роль в восприятии и смысловой обработ­ке слова, формулировании предложений, понимании речевых ошибок, пони­мании иностранной речи и ударения.

Поле 39 соответствует угловой извилине и участвует в процессах, связан­ных с речью, математическими действиями и когнитивными функциями. Для поражении левой угловой извилины характерны: акалькулия, аграфия, пра­во-левая дезориентация и пальцевая агнозия. Интересно отметить, что при активации 39-го поля нарушаются также функции, связанные с чтением, - по­нимание отношений между разными персонажами. Кроме того, эта область, по-видимому, активирует такие задачи, как вербальное творчество, умозри­тельные рассуждения и последовательность обработки информации.

Центр Брока (поля 44, 45) - участок коры головного мозга, находящийся в задненижней части нижней лобной извилины левого полушария (у правшей). При повреждении этих полей развивается афазия Брока, также известная как эфферентная моторная афазия, расстройство речи, вызванное поражением двигательного речевого центра. Характеризуется невозможностью объеди­нения отдельных речевых движений в единый речевой акт. Центр Брока от­вечает за различные функции, связанные с речью: порядок фонем в словах, организацию слов в предложении, семантическую интеграцию и моторную организацию речи. Характерной чертой является неспособность человека бегло говорить и свободно выражать свои мысли, а также формировать це­лые предложения. При этом способность понимать речь сохраняется. Можно предположить, что в будущем, большая часть инсулы также может быть вклю­чена в поле Брока, учитывая ее участие в формировании моторной речи.

Поле 44 **(**Pars Opercularis) является частью нижней лобной извилины и вме­сте с pars triangularis образуют область Брока. Участвует в семантической и фо­нологической обработке слов в предложении, грамматической и лексической обработке. Отвечает за выражение эмоций (в недоминантном полушарии). Исследования раскрыли участие области 44 в таких функциях, как восприятие тактильной стимуляции, поступательные движения, восприятие знакомых за­пахов, наслаждение музыкой.

Поле 45 (Pars Triangularis) **-** область коры человека, расположенная в ниж­ней лобной извилине. Известно, что Pars triangularis играет важную роль в ког­нитивных процессах, в частности отвечает за память. Функции поля 45 в зна­чительной степени совпадает с функциями поля 44, предполагается, что они оба, по крайней мере, частично, соответствуют единой системе. Тем не менее область 45, по-видимому, участвует в более сложных словесных функциях, например, обработке метафор и процессе рассуждения. При ее повреждении нарушается семантическая (смысловая), грамматическая и фонологическая обработка информации, понимание метафор и языка жестов, невозможность рассуждения, а также удовольствие от прослушивания музыки и эстетическое восприятие [1].

**Факторы, влияющие на функциональный исход**

Сегодня проводится ряд исследований, задачей которых является уста­новить факторы, влияющие на функциональный исход операции. Наиболее часто анализируется влияние пола, возраста, правшой или левшой является пациент, размер и локализация новообразования, степень его злокачествен­ности и расстояние от опухоли до соответствующей ФЗО коры мозга.

Большинство работ посвящено изучению функционального исхода уда­ления опухолей перироландической области, а также области Вернике и Брока. Рядом авторов установлено, что пол и возраст пациента, степень зло­качественности и размер образования не оказывают достоверного влияния [43]. Расстояние от опухоли до первичного моторного центра, определенное и измеренное с помощью фМРТ, является доказанным прогностическим фак­тором. В зарубежной литературе для его обозначения используется термин lesion-to-activation distance (LAD) - расстояние от патологического процес­са до зоны активности в мозге. Точность методики фМРТ на аппарате 1,5Т в отношении локализации центральной борозды может составлять до 100% у здоровых добровольцев и 84-91% - у пациентов с ОГМ. Точность на аппарате 3Т составляет практически 100% [19-20]. По результатам большинства работ «критическим» в отношении функции движения является LAD менее 1,0 см. В исследовании Rene [7] и соавт. показано, что расстояние менее 5 мм от пер­вичных моторных отделов коры связано с высоким риском развития нового неврологического дефицита. S. Fang и соавт. смогли еще больше приблизить­ся, и «критическим» оказалось расстояние менее 4,0 мм до точки руки (hand knob) [42]. Одновременно авторы подчеркивают, что оптимальным LAD для безопасного удаления является расстояние более 1,0 см.

B. Kund и соавт. провели ретроспективное исследование влияния пола, возраста, степени злокачественности, объема опухоли и расстояния от об­разования до первичных речевых центров (зоны Брока и Вернике) [43]. Всем пациентам планирование хирургического вмешательства проводилось с ис­пользованием результатов фМРТ. Наличие предоперационного речевого де­фицита было отмечено у пациентов с LAD 1,90±1,39 см, в случаях без речевых нарушений LAD составил 3,36±2,15 см. При анализе послеоперационных ре­чевых осложнений среднее расстояние для зоны Брока в группе пациентов с неврологическим дефицитом составило 1,75±1,41 см, а для группы без ослож­нений - 2,68±1,76 см. Для зоны Вернике среднее значение LAD у пациентов с послеоперационным неврологическим ухудшением было 1,39±1,18, без ухуд­шения - 2,96±2,36 см.

В ходе данного исследования показана роль возраста в отношении на­личия речевых нарушений до операции. У пациентов с предоперационным дефицитом средний возраст составил 49,94±16,92 года, а для группы без - 41,03±12,18 года (р=0,04). Пол пациента, степень злокачественности неоплаз­мы и ее объем не влияли на частоту развития речевых нарушений.

В 2013 г. Jed Voss и соавт. первые опубликовали исследование, проведен­ное на большой группе пациентов по изучению влияния различных факто­ров, включая пол, возраст, расстояние (LAD), степень злокачественности при удалении опухолей, расположенных в проекции дополнительных моторных и речевых зон мозга на функциональный исход [6]. В данной работе фМРТ в качестве предоперационного планирования было проведено 423 пациентам. Из них у 52 опухоль располагалась в проекции дополнительной моторной коры и у 72 в проекции дополнительной речевой зоны. Авторы установили, что пол, возраст пациента, степень злокачественности опухоли (GIII и IV), а также праворукость/леворукость не влияли на функциональный исход. В за­висимости от LAD пациенты были разделены на три группы: расстояние менее 1,0 см, от 1,0 до 2,0 см и более 2,0 см. В ходе анализа была установлена зави­симость развития двигательного дефицита от LAD (p=0,04). Так, двигательные расстройств развились у 62,5% пациентов, у которых LAD<1 см, у 81,1% паци­ентов при расстоянии от 1,0 до 2,0 см и у 43,4% пациентов с расстоянием более 2,0 см. Усугубление неврологических двигательных расстройств происходило только в группе пациентов, не имевших нарушений до операции. Среди паци­ентов с имеющимися до операции двигательными расстройствами установ­лена лишь тенденция к уменьшению дефицита с увеличением расстояния, и авторы считают, что это может быть связано с небольшим числом наблюде­ний. В отношении функции речи не установлено статистически значимой за­висимости от LAD [ 43].

Значение расстояния как основного прогностического фактора в хирур­гии функционально значимых отделов коры ГМ подтверждается как для ново­образований, так и в отношении сосудистой патологии [26].

**Заключение**

Развитие современных методов нейровизуализации идет как в направ­лении улучшения анатомической точности изображений, так и в сторону по­лучения изображений, отображающих функцию различных отделов мозга. Основными критериями качества проведенного нейрохирургического вме­шательства наряду с радикальностью удаления новообразования становится качество жизни пациента. Существенную роль в реализации данного постула­та играет методика МРТ-исследования.

Литература

1. Cortical function. Trans Cranial Technologies. - Hong Kong, 2012. - H. 12.
2. Fitz Gerald, D.B. Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation / Fitz Gerald D.B., Cosgrove G.R., Ronner S., Jiang H., Buchbinder B.R., Belliveau J.W. [et al.] // American Journal of Neuroradiology. - 1997. - Vol. 18. - P. 1529-1539.
3. Zerrin Yetkin, F. Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results / F. Zerrin Yetkin, S. Swanson, M. Fischer, G. Akansel [et al.] / American Journal of Neuroradiology. - 1998. - Vol. 19. - P. 1095-1098.
4. Thomas, K.M. Functional MRI in pediatrics / K.M. Thomas, B.J. Casey // Functional MRI. Springer-Verlag. - 2000. - P. 513-524.
5. Устюжанина, М.К. Трактография головного мозга: метод визуализации про­водящих путей на основе диффузионно-взвешенной магнитно-резонанс­ной томографии / М.К. Устюжанина, В.Е. Синицын // Журнал «Диагностиче­ская и интервенционная радиология». - Москва, 2007. - С. 89-97.
6. Voss, J. The role of secondary motor and language cortices in morbidity and mortality: a retrospective functional MRI study of surgical planning for patients with intracranial tumors / Voss J., Meier T.B., Freidel R., Kundu B., Nair V.A., Holdsworth R., Kuo J.S., Prabhakaran V. // Neurosurg. Focus. - 2013. - Vol. 34 (4). - P. 5-12.
7. Matthews, P.M. Functional magnetic resonance imaging / P.M. Matthews, P. Jezzard // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2004. - Vol. 75 (1). - P. 6-12.
8. Basser, P.J. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images / P.J. Basser // NMR in Biomedicine. - 1995. - Vol. 7. - P. 333-344.
9. Basser, P.J. Microstructural and physiological features of tis-sues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI / P.J. Basser, C. Pierpaoli. // J. Magn. Reson. - 1996. - Vol. 111. - P. 209-219.
10. Basser, P.J. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images / P.J. Basser, C. Pierpaoli // Magnetic Resonance in Medicine. - 1998. - Vol. 39. - P. 928-934.
11. Basser, P.J. In vivo fiber tractography using DT-MRI data / Basser P.J., Pajevic S., Pierpaoli C., Duda J., Aldroubi A. // Magn. Reson. Med. - 2000. - Vol. 44. - Vol. 625-663.
12. Ogawa, S. Magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation / S. Ogawa, T.M. Lee, A.R. Kay, D.W. Tank // Proc. Nat. Acad. Sci. - USA, 1990. - Vol. 87. - P. 9868-9872.
13. Ogawa, S. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging / S. Ogawa, D.W. Tank, R. Menon, L.M. Ellermann, S.G. Kim, H. Merkle, K. // Ugurbil. Proc. Nat. Acad. Sci. - USA, 1992. - Vol. 89. - P. 5951- 5955.
14. Ogawa, S. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation / S. Ogawa, T.M. Lee // Magn. Reson. Med. - 1990. - Vol. 16 (1). - P. 9-18.
15. Ogawa, S. Oxygenation sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields / S. Ogawa, T.M. Lee, A.S. Nayak [et al.] // Magn. Reson. Med. - 1990. - Vol.14 (1). - P. 68-78.
16. Buxton, R.B. Modeling the hemodynamic response to brain activation / R.B. Buxton, K. Uludag, D.J. Dubowitz et al. // Neuroimage. - 2004. - Vol. 23 (1). - P. 220-233.
17. 17. Logothetis, N.K. Interpreting the BOLD / N.K. Logothetis, B.A. Wandell // Signal. Annu. Rev. Physiol. - 2004. - Vol. 66. - P. 735-769.
18. Wilke, M. Functional magnetic resonance imaging in pediatrics / Marko Wilke, Scott K. Holland, John S. Myseros, Vincent J. Schmithorst, William S. Ball // Neuropediatrics. - 2003. - Vol. 34 (5). - P. 225-233.
19. Berntsen, E.M. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor tractography incorporated into an intraoperative 3-dimensional ultrasound­based neuronavigation system: impact on therapeutic strategies, extent of resection, and clinical outcome / E.M. Berntsen, S. Gulati, O. Solheim, K.A. Kvistad, S.H. Torp, T. Selbekk, G. Unsgard, A.K. Haberg // Neurosurgery. - 2010. - Vol. 67, No. 2. - P. 251-264.
20. Li, S.W. Preoperative 3T high field blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging for glioma involving sensory cortical areas / S.W. Li, J.F. Wang, T. Jiang, S.W. Li, W.B. Zhang, Z.X. Li, Z. Zhang, J.P. Dai, Z.C. Wang // Chin. Med. J. - 2010. - Vol. 123, No. 8. - P. 1006-1010.
21. Kalil G. Abdullah. Use of diffusion tensor imaging in glioma resection / Kalil G. Abdullah, Daniel Lubelski, Paolo G.P. Nucifora, Steven Brem // Neurosurg. Focus. - 2013. - Vol. 34 (4). - P. 1-5.
22. Continuous Growth of Mean Tumor Diameter in a Subset of Grade II Gliomas / Emmanuel Mandonnet, Jean-Yves Delattre, Marie-Laure Tanguy [et al.] / J. Neurol. - 2003. - Vol. 53. - P.524-528.
23. Cancer Epidemiol Biomarkers // Prev. - 2014. - Vol. 23 (12). - P. 2716-2736.
24. Mainprize, T.G. Perspectives in pediatric neurosurgery / T.G. Mainprize, M.D. Taylor, J.T. Rutka // Childs Nerv.Syst. - 2000. - Vol. 16. - P. 809-820.
25. Magnetic resonance imaging differential diagnosis of brainstem lesions in children / Carlo Cosimo Quattrocchi, Yuri Errante, Maria Camilla Rossi Espagnet [et al.] // World J. Radiol. - 2016. - Vol.8(1). - P.1-20.
26. Characterizing the relationship between functional MRI-derived measures and clinical outcomes in patients with vascular lesions / Thomas A., Michael F. // Neurosurg. Focus. - 2013. - Vol. 34 (4). - P. 8.
27. Sanai, N. Operativ techniques for gliomas amd the value of extend of resection / Sanai N., Berger M.S. // Neurotherapeutics. - 2009. - Vol. 3. - P. 478-486.
28. Mori, S. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review / Mori S., van Zij P.C. // NMR Biomed. - 2002. - Vol. 15. - P. 468-480.
29. Moseley, M. E. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system / M.E. Moseley, Y. Cohen, J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, H.S. Asgari, M.F. Wend-land [et al.] // Radiology. - 1990. - Vol. 176. - P. 439-445.
30. Eiser, C. Children with cancer: The quality of life / C. Eiser // J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. - 2008. - Vol. 17 (3). - P. 161-162.
31. Bhatia, S. Evaluating survivors of pediatric cancer / S. Bhatia, W. Landier // Cancer J. - 2005. - Vol. 11. - P. 340-354.
32. Walter, A.W. Brain tumors in children / A.W. Walter, J.M. Hilden // Curr. Oncol. - 2004. - Vol.6. - P. 438-444.
33. Wood, J.M. Impact of brain tumor location on morbidity and mortality: a retrospective functional MR / Wood J.M., Kundu B., Utter A., Gallagher T.A., Voss J., Nair V.A. [et al.] // Am. J. Neuroradiol. - 2011 - Vol. 32(8). - P. 1420-1425.
34. Диагностическая нейрорадилология / Корниенко В.Н., Пронин И.Н. - Мо­сква, 2008. - Том 1. - С. 52-54.
35. Moritz, C. Functional MR imaging: paradigms for clinical preoprrativ mapping / Moritz C., Haughton V. // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. - 2003. - Vol. 11 (4). - P. 529-542.
36. Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Мн.: под редакцией А. Н. Коновалова. - Москва, 2012. - Том I. - С. 61-65.
37. Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Мн.: под редакцией А. Н. Коновалова. - Москва, 2012. - Том I. - С. 291-300.
38. Применение данных диффузионнотензорной томографии и МР-тракто- графии в нейрохирургии глиом двигательной зоны головного мозга / Ро­бак К.Ю., Чувашова О.Ю., Главацкий А. Я. // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. - 2016 . - № 3. - С. 41-46.
39. Roles of Supplementary Motor Areas in Auditory Processing and Auditory Imagery / Cresar F. Lima, Saloni Krishnan, Sophie K. Scott // Trends Neurosci. - 2016. - Vol. 39 (8). - P. 527-542.
40. Preoperative mapping of the supplementary motor area in patients with brain tumor using resting-state fMRI with seed-based analysis / J. Wongsripuemtet, A.E. Tyan, A. Carass, S. Agarwal, S.K. Gujar, J.J. Pillai, H.I. Sair // Am. J. Neuroradiol. - 2018. - Vol.39(8). - P. 1493-1498.
41. Localizing hand motor area using resting-state fMRI: validated with direct cortical stimulation / Tian-ming Qiu, Chao-gan Yan, Wei-Jun Tang [et al.] // Acta Neurochir. - 2014. - Vol. 156(12). - P. 2295-2302.
42. Fang, S. Anatomic location of tumor predicts the accuracy of motor function localization in diffuse lower-grade gliomas involving the hand knob area /

S. Fang, J. Liang, T. Qian, Y. Wang, X. Liu, X. Fan, S. Li, Y. Wang, T. Jiang // Am. J. Neuroradiol. - 2017. - Vol. 38 (10). - P. 1990-1997.

1. Association of functional magnetic resonance imaging indices with postoperative language outcomes in patients with primary brain tumors / Bornali Kundu, B.S., Amy Penwarden, Joel M. Wood, Thomas A. Gallagher [et. al] // Neurosurg Focus. - 2013. - Vol. 34(4). - P. 1-20.
2. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактогра- фия при рассеянном склерозе: обзор литературы / Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. // Журнал невроло­гии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - 112 (2). - 52-59.
3. Functional MRI, resting state fMRI, and DTI for predicting verbal fluency outcome following respective surgery for temporal lobe epilepsy / Osipowicz K., Sperling M.R., Sharan A.D., Tracy J. I., // J. Neurosurg. - 2016. - Vol. 124 (4). - P. 929-37.

УДК 616.89-092:[616.831-005.1-036.12:616.12-008.331.1]

Павловская Т.С., Сидорович Э.К., Овсянкина Г.И., Астапенко А.В.

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

Клинико-нейрофизиологическая характеристика когнитивных функций у пациентов с хроническим ишемическим нарушением мозгового кровообращения при артериальной гипертензии

Резюме

Проведен анализ состояния когнитивных функций (КФ) у 135 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (61 мужчина и 74 женщины; средний воз­раст 55,6±8,6 года) по данным нейропсихологического тестирования, а также нейрофизиологическая оценка когнитивных процессов путем регистрации акустических когнитивных вызванных потенциалов (КВП) Р300. Исследование акустических КВП Р300 осуществлялось по стандартной методике с использо­ванием аппаратного комплекса «Нейрон-Спектр- 4/ВПМ» («Нейрософт», Рос­сия). Установлена частота и степень выраженности когнитивных расстройств (КР) у пациентов с ранними проявлениями хронического ишемического на­рушения кровообращения (ХИНМК) при АГ. Выделены основные паттерны нарушения КФ, описаны изменения параметров КВП Р300. Показано, что для пациентов с АГ уже на ранних стадиях формирования ХИНМК характерно сни­жение внимания, замедление мыслительных процессов, изменение латент­ных периодов (ЛП) и амплитуд КВП Р300 по сравнению с группой контроля. Установлена связь показателей КВП Р300 с данными нейропсихологического тестирования.

**Введение**

АГ - заболевание сердечно-сосудистой системы, при котором до настоя­щего времени не удается достичь полного контроля показателей артериаль­ного давления [10, 20]. По эпидемиологическим данным, распространенность АГ в популяции составляет около 40%, а среди пожилых лиц возрастает до 60­70% [7]. По данным комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, только 30-40% пациентов с АГ знают о своем заболевании и не более 10% получают адекватную антигипертензивную терапию [17].

В последние десятилетия активно изучается роль АГ в развитии и прогрес­сировании нарушения КФ - от легких и умеренных КР до степени деменции. Еще в 1993 г. V. Hachinsi был предложен термин «сосудистые КР», связанные с наличием цереброваскулярного заболевания. КР представляют собой наи­более типичное проявление поражения головного мозга (ГМ) при АГ и могут рассматриваться как индикатор его вовлечения в патологический процесс при этом заболевании [14, 17].

Морфологическим субстратом КР при АГ могут быть повторные острые нарушения мозгового кровообращения, единичный инсульт в стратегически важной для КФ области ГМ, множественные «немые» лакунарные инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз), атрофические процессы [10, 13, 14]. В основе формирования КР при АГ лежит наблюдаемый в подавля­ющем большинстве случаев феномен корково-подкоркового и корково-кор­кового разобщения, обусловленный разрывом связей между различными от­делами ГМ [8, 22, 24].

Характерные для АГ структурные изменения стенок мелких кровеносных сосудов (микроангиопатия) способствуют развитию повторных эпизодов пре­ходящей локальной дисциркуляции, эндотелиальной дисфункции, наруше­нию гемато-энцефалического барьера, как следствие - развитию хронической ишемии нервной ткани с формированием морфологических изменений (де­миелинизация, глиоз) белого вещества ГМ [8].

О наличии причинно-следственной связи АГ и КР свидетельствует пре­имущественно подкорковый тип выявляемых нарушений КФ: преобладание брадифрении, недостаточность зрительно-пространственных и управляющих (исполнительских) лобных функций [2, 6, 10].

Пациенты с АГ часто предъявляют жалобы на снижение памяти, концен­трации внимания, замедленность и затруднение мышления, однако они не имеют определяющего значения при диагностике КР. У одной трети пациентов с аналогичными жалобами КФ не страдают. Напротив, у пожилых пациентов, длительно страдающих АГ и не предъявляющих жалоб когнитивного харак­тера, при нейропсихологическом обследовании нередко обнаруживаются КР. Таким образом, наличие и выраженность КР у пациентов с АГ не всегда соот­ветствует наличию жалоб. Для объективной оценки КФ должны быть исполь­зованы нейропсихологические методики (скрининговые шкалы оценки КФ). Они просты в использовании и интерпретации, не требуют больших времен­ных затрат и позволяют получить количественную оценку результатов, про­следить состояние КФ в динамике. Применение данных шкал у пациентов, не предъявляющих жалоб когнитивного характера, позволяет диагностировать КР на ранней стадии, предупредить их прогрессирование [1, 8, 12, 13, 14, 17, 18, 23].

Помимо клинического и нейропсихологического анализа, определенную помощь в диагностике КР может оказать нейрофизиологический метод ис­следования акустического КВП Р300. Объективность методики Р300 в оценке состояния КФ показана в ранее проведенных исследованиях и не вызывает сомнений [4, 5, 11, 18, 28]. В то же время возможности выявления КР церебро­васкулярного генеза на ранних стадиях заболевания с использованием аку­стического КВП Р300 изучены недостаточно.

**Цель исследования**

Изучить состояние КФ у пациентов с ХИНМК при АГ по данным нейропси­хологического тестирования и акустического КВП Р300.

**Материалы и методы**

Проведен анализ состояния КФ у 135 пациентов с АГ (61 мужчина и 74 женщины; средний возраст 55,6±8,6 года). 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.

Критериями включения пациентов в исследование были: установленный диагноз АГ; 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: 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.

Диагностика ХИНМК при АГ проводилась в соответствии с клиническими критериями классификации сосудистых заболеваний Шмидта Е.В. [19].

КР диагностировались согласно критериям МКБ-10 и R. Petersen с учетом результатов когнитивного тестирования [26, 27].

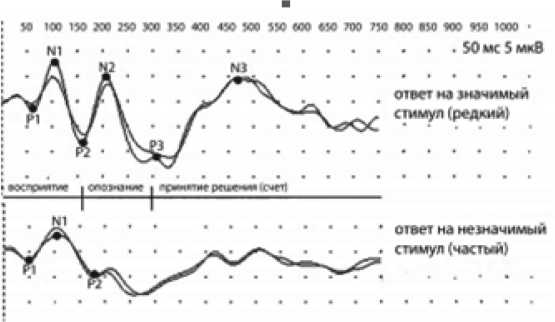
Для выявления нарушения КФ выполнялось нейропсихологическое те­стирование с использованием Карты оценки нарушений КФ в ранней диа­гностике сосудистой деменции (инструкция по применению, утвержденная МЗ РБ 085-0612, далее - Карта), краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE - Folstein M., 1975 г.), Монреальской когнитивной шкалы (МоСА), бата­реи лобной дисфункции (FAB). Оценивались отдельные домены КФ и суммар­ные баллы по тестам.

Исследование акустических КВП Р300 осуществлялось по стандартной методике в ответ на слуховую невербальную стимуляцию с использованием компьютерного многофункционального комплекса «Нейрон-Спектр- 4/ВПМ» компании «Нейрософт».

Условия стимуляции: бинауральная, длительность стимула - 90 мс, интен­сивность 75-85 дБ, период между стимулами 1 с, частота тона для значимого стимула - 2000 Гц, вероятность - 30%; для незначимого стимула частота тона - 1000 Гц, вероятность - 70%. Эпоха анализа - 700 мс. Автоматически произ­водилось раздельное усреднение на предъявляемые частые (незначимые) и редкие (опознаваемые значимые) стимулы. Активный электрод располагался в точке Cz по международной системе «10-20», референтные электроды - на сосцевидных отростках, заземляющий электрод - в точке Fpz. Частотная по­лоса 0,1-30 Гц.

Для выделения P300 использовалась вероятностная ситуация (odd-ball paradigm), которая представляла собой чередование частых (незначимых) и редких (значимых) случайно возникающих стимулов, при этом пациент дол­жен был различить и сосчитать именно редкие стимулы. В качестве стимулов использовались звуковые сигналы разного частотного наполнения: низкой тональности (незначимый) и высокой тональности (значимый). При обычном выделении ответов на эти отличающиеся стимулы без условия их опознания выявлялись длинно-латентные слуховые вызванные потенциалы, или V-волна. После того как была дана инструкция сосчитать стимулы определенного тона (значимые), следующие в ряду незначимых в случайной последовательности, на незначимые стимулы выделялась V-волна, а на значимые - эндогенный комплекс в области 300 мс. Физические свойства стимула не изменялись, но обследуемым эти стимулы начинали распознаваться, запоминаться и подсчи­тываться. Акустические КВП отражают высшие мозговые интегративные про­цессы центральной переработки информации и служат объективными пока­зателями нарушений психических функций человека [3, 4, 5, 28].

Расчет основных пиков Р300 (рис. 1) проводился автоматически по выстав­ленным в ходе анализа маркерам. Измерялись латентные периоды пиков P1, N1, P2, N2, РЗ, N3 в миллисекундах (мс), амплитуды комплексов P1/N1, N1/P2, N2/P3, P3/N3 в микровольтах (мкВ).



**Рис. 1. Когнитивные вызванные потенциалы (Р300) в норме (Гнездицкий В.В., 2011).** Отображены два ответа при исследовании Р300 при восприятии значимого (вверху) и незначимого (внизу) стимулов при выполнении испытуемым инструкции - счет значимого стимула. При восприятии незначимого стимула регистрируется только первый (сенсорный) пик, тогда как в ответ на восприятие и счет значимого стимула регистрируется когнитивный комплекс с пиком Р3 в области 300 мс.

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, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы значений и интервала между 25-м и 75-м процентилями: Me (25; 75 процентилей). Статистическая значимость между группами оценивалась с помощью критерия Манна - Уитни (Mann - Whitney U-test). Для определения связи между признаками и характера зависимости (прямая или обратная) вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия считались зна­чимыми при p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

У 97 (71,9%) из 135 обследованных пациентов с АГ обнаружены признаки ХИНМК при АГ, в 38 (28,1%) случаях нарушений со стороны центральной нерв­ной системы выявлено не было.

Основными жалобами обследованных пациентов были: головная боль - 70 (72,2%), забывчивость (на имена, фамилии, номера телефонов и др.) - 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 (42,3%).

Пациенты с ХИНМК при АГ были разделены на две группы в зависимости от состояния КФ по данным нейропсихологического тестирования:1-я группа - с наличием КР, 2-я группа - без КР. В 3-ю группу вошли контрольные испы­туемые.

В настоящее время КР, выходящие за рамки возрастной нормы, но не до­стигающие выраженности деменции, принято называть термином «умерен­ные когнитивные расстройства» (УКР) от англ. Mild Cognitive Impairment - MCI. Таким образом, УКР занимают промежуточное положение между возрастной нормой и деменцией. Данный синдром отражен в МКБ-10 как самостоятель­ная диагностическая позиция и может быть выставлен при снижении памяти, внимания и способности к обучению, жалоб пациента на повышенную утом­ляемость при выполнении умственной работы в отсутствие признаков демен­ции. Однако у некоторых пациентов выявляются незначительные нарушения одной или нескольких КФ, не соответствующие общепринятым диагностиче­ским критериям синдрома УКР. Для этих нарушений используется термин «лег­кие КР» (ЛКР) [1, 14].

В отличие от УКР, которые привлекают внимание окружающих, но не при­водят к социальной дезадаптации с сохранением пациентом независимости и самостоятельности, ЛКР выявляются только при детальном нейропсихоло­гическом исследовании, остаются незаметными для окружающих и не оказы­вают влияния на повседневную жизнедеятельность.

По результатам проведенного комплексного обследования КР цереброва­скулярной этиологии были диагностированы у 59 (60,8%) из 97 пациентов с признаками ХИНМК при АГ, в то время как 38 пациентов КФ не страдали.

Анализ особенностей КР с начальными проявлениями ХИНМК при АГ по­зволил выделить следующие паттерны нарушения КФ:

1. неамнестический/подкорковый (40/67,8% пациентов);
2. амнестический/корковый (5/8,5% пациентов);
3. смешанный (14/23,7% пациентов).

Выделение паттернов проводилось с учетом результатов тестирования по Карте согласно инструкции МЗ РБ 085-0612. Сравнивали сумму результатов по субтестам № 3 (внимание и оперативная память), № 4 (внимание), № 8 (фоне­тически опосредованные ассоциации) и № 10 (простая реакция выбора) с сум­мой результатов по субтестам № 2 (память), № 6 (узнавание), № 7 (мышление) и № 9 (семантически опосредованные ассоциации). Если первая сумма была меньше второй, устанавливался неамнестический тип КР с преобладанием на­рушения исполнительских функций / внимания, характерный для подкорко­вого подтипа КР. Если меньше была вторая сумма, у пациента устанавливался амнестический тип КР. Равенство первой и второй сумм свидетельствовало о смешанном характере КР (амнестический и неамнестический компоненты были одинаково выражены).

Таблица 1

Результаты нейропсихологического тестирования (суммарное количество баллов) в зависимости от состояния КФ у пациентов с ХИНМК при АГ и группы контроля Me (25; 75 процентилей)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель (баллы)** | **1-я группа (ХИНМК при АГ с КР), n=59** | **2-я группа (ХИНМК при АГ без КР), n=38** | **3-я группа (контроль), n=27** |
| Карта | 36  (35; 37) | 39 (38; 40) | 41  (40; 41) |
| FAB | 15  (14; 16) | 17  (16; 18) | 18  (17; 18) |
| MMSE | 28 (27; 29) | 30  (29; 30) | 30  (30; 30) |
| MoCA | 26  (24; 27) | 28  (27; 29) | 30  (29; 30) |

В табл. 1 представлены результаты нейропсихологического тестирования пациентов с ХИНМК при АГ, а также группы контроля. Согласно полученным данным, у обследованной группы пациентов со снижением уровня КФ ниже условной нормы КР носили характер легких, реже умеренных, среди них не было пациентов с тяжелыми КР.

Таким образом, для пациентов с ранними проявлениями ХИНМК при АГ I и II степени характерно формирование синдрома ЛКР, реже УКР. Тяжелое нару­шение КФ не характерно.

В табл. 2 приведены результаты субтестов, отражающих состояние различ­ных доменов КФ обследованных групп пациентов по данным Карты. В группе с наличием КР в сравнении с пациентами без КР и группой контроля наблюда­лось достоверное снижение памяти, внимания (при выполнении Trail Making Test, последовательном отыскивании чисел на таблицах Шульте), показателей беглости речи с использованием фонетически опосредованных ассоциаций, страдал визуально-конструктивный праксис. Помимо того что эта группа па­циентов допускала значимо большее количество ошибок при выполнении Trail Making Test, ей требовалось достоверно больше времени на выполнение данного задания, что говорит о замедлении мыслительных процессов (бра- дифрении) и снижении концентрации внимания.

При сравнении данных пациентов из группы контроля с пациентами с АГ без КР (табл. 2) выявлены достоверные различия времени, затраченного на выполнение Trail Making Test и отыскивание чисел на таблицах Шульте, что свидетельствует о снижении внимания и замедлении мыслительных процес­сов у пациентов с АГ уже на ранних стадиях заболевания, когда КФ еще нахо­дятся в пределах возрастной нормы.

Полученные результаты тестирования с использованием Карты свидетель­ствуют о том, что основной клинической характеристикой КР у обследуемой группы пациентов с ХИНМК при АГ было нарушение лобных «управляющих/ исполнительских функций», а также зрительно-пространственные нарушения.

Данные, полученные при использовании Карты, были подтверждены резуль­татами тестирования по шкалам MMSE, МоСА и FAB (табл. 3). Значимые измене­ния затрагивали те же домены КФ, но у пациентов с КР отмечались также досто­верные различия с пациентами без КР при выполнении тестов на динамический праксис (программирование действий) и простую реакцию выбора в сравнении с пациентами без КР и группой контроля. Различий в выполнении данных тестов пациентами с ХИНМК при АГ без КР и группой контроля выявлено не было.

Наряду с нейропсихологическим тестированием для получения объектив­ной информации на основе регистрации ответов мозга, непосредственно свя­занных с реализацией КФ, нами проведено исследование акустического КВП Р300 во всех группах пациентов (табл. 4).

Таблица 2

Результаты нейропсихологического тестирования (Карта) в зависимости от состояния КФ у пациентов с ХИНМК при АГ и группы контроля

Me (25; 75 процентилей)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Группы пациентов** | | | **Критерий Манна - Уитни** |
| **1-я группа (ХИНМК при АГ с КР), n=59** | **2-я группа (ХИНМК при АГ без КР), n=38** | **3-я группа (контроль), n=27** |
| Память/тест Лурия (баллы) | 2,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | р1-2=0,013  р1-3<0,001  р2-3=0,076 |
| Память/тест Лурия (отсроченное воспроизведение; кол-во слов) | 6,0 (5,0; 7,0) | 7,0 (6,0; 8,0) | 8,0 (7,0; 9,0) | р1-2=0,014 р1-3<0,001 р2-3=0,089 |
| Внимание/ оперативная память Trail Making Test (баллы) | 2,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | р1-2=0,042 р1-3<0,001 р2-3=0,211 |
| Внимание/ оперативная памятьТгаП Making Test (время выпол­нения, с) | 31,0 (25,0; 40,0) | 28,0 (24,0; 34,0) | 19,0 (14,0; 22,0) | р1-2=0,012 р1-3<0,001 р2-3<0,001 |
| Внимание/ таб. Шульте (баллы) | 2,0 (2,0; 2,0) | 2,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | р1-2=0,011 р1-3<0,001 р2-3=0,015 |
| Внимание/ таб. Шульте (время выполне­ния, с) | 47,0 (43,1; 52,0) | 43,5 (37,3; 49,0) | 35,7 (31,9; 41,1) | р1-2=0,02 р1-3<0,001  р2-3=0,002 |
| Визуально-кон­структивный праксис (баллы) | 8,0 (7,0; 10,0) | 10,0 (10,0; 10,0) | 10,0 (10,0; 10,0) | р1-2=0,001  р1-3<0,001  р2-3=0,191 |
| Фонетически опо- сред. ассоциации (баллы) | 2,5 (2,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | р1-2=0,004  р1-3=0,002  р2-3=0,708 |

Значимых различий ЛП сенсорной составляющей ответа, связанной с оценкой физических характеристик стимула и первичных автоматических аспектов внимания (пики P1, N1, P2), у обследованных групп пациентов обнаружено не было.

Таблица 3

Результаты нейропсихологического тестирования (MMSE, МоСА, FAB) в зависимости от состояния КФ у пациентов с ХИНМК при АГ и группы контроля Me (25; 75 процентилей)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель (баллы)** | **Группы пациентов** | | | **Критерий Манна - Уитни** |
| **1-я группа (ХИНМК при АГ с КР), n=59** | **2-я группа (ХИНМК при АГ без КР), n=38** | **3-я группа (контроль), n=27** |
| Внимание и счет MMSE | 5,0 (3,0; 5,0) | 5,0 (5,0; 5,0) | 5,0 (5,0; 5,0) | р1-2=0,035  р1-3=0,014  р2-3=0,475 |
| Отсроченное воспроизве­дение MMSE | 2,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | р1-2=0,006 р1-3=0,002 р2-3=0,615 |
| Зрительно-кон­структивные навыки  МоСА | 2,0 (1,0; 2,0) | 2,0 (2,0; 2,0) | 2,0 (2,0; 2,0) | р1-2=0,007 р1-3=0,002 р2-3=0,41 |
| Тест рисования часов  МоСА | 2,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | р1-2=0,002 р1-3<0,001 р2-3=0,57 |
| Беглость речи фонетически опосред. ассо­циации МоСА | 1,0 (0; 1,0) | 1,0 (1,0; 1,0) | 1,0 (1,0; 1,0) | р1-2=0,02 р1-3=0,08 р2-3=0,74 |
| Программиро­вание  FAB | 2,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | р1-2=0,023 р1-3<0,001 р2-3=0,083 |
| Простая реак­ция выбора FAB | 2,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (2,0; 3,0) | 3,0 (3,0; 3,0) | р1-2=0,007 р1-3<0,001 р2-3=0,331 |

Достоверные различия выявлены у пациентов с ХИНМК при АГ с наличи­ем КР в виде увеличения ЛП пиков N2 и P3, а также уменьшения межпиковой амплитуды N2/P3 (сумма показателей амплитуд N2 и Р3 от изолинии) в сравне­нии с пациентами с ХИНМК при АГ без КР и группой контроля. Таким образом, в группе пациентов с КР были значимо изменены два наиболее важных компо­нента, связанных со стимулом и отражающих активное внимание и осознанное разделение стимулов: это N2 - негативная волна, характеризующая процессы

Таблица 4

Показатели акустических когнитивных вызванных потенциалов Р300

в зависимости от состояния КФ у пациентов с ХИНМК при АГ и группы контроля Me (25; 75 процентилей)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | | **Группы пациентов** | | | **Критерий Манна - Уитни** |
| **1-я группа (ХИНМК при АГ с КР), n=59** | **2-я группа (ХИНМК при АГ без КР), n=38** | **3-я группа (контроль), n=27** |
| Латентность пика  N2  (мс) | Лев. | 273 (263;  291) | 255 (221;  279) | 232 (207;  252) | р1-2=0,003  р1-3<0,001 р2-3<0,001 |
| Прав. | 277 (258;  289) | 259 (223;  272) | 233 (207;  254) | р1-2=0,007 р1-3<0,001 р2-3=0,003 |
| Латентность пика  P3  (мс) | Лев. | 364 (342;  381) | 340 (329;  357) | 311 (305;  322) | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3<0,001 |
| Прав. | 367 (345;  384) | 341 (329;  353) | 315 (309;  328) | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3<0,001 |
| Амплитуда N2/P3 (мкВ) | Лев. | 5,20 (3,70;  7,11) | 6,30 (3,20;  8,30) | 9,21 (8,04;  9,62) | р1-2=0,054 р1-3<0,001 р2-3=0,01 |
| Прав. | 5,80 (3,44;  7,70) | 6,14 ( 3,84;  9,53) | 9,06 (7,70;  10,25) | р1-2=0,033 р1-3<0,001 р2-3=0,02 |

опознания и дифференцировки стимула и Р3 -позитивная волна, отражающая завершение процессов восприятия, анализа и регистрации стимулов, сохра­нение новой информации в оперативной памяти. Полученные результаты сви­детельствуют о снижении объема оперативной памяти, скорости когнитивных процессов и уровня направленного внимания в данной группе пациентов.

Выявлены достоверные различия основных параметров акустических КВП Р300 в виде удлинения ЛП пиков N2 и Р3, а также снижения межпиковой ам­плитуды N2/P3 у пациентов с нормальными показателями КФ (по данным ней­ропсихологических тестов) и группы контроля. Таким образом, для пациентов с АГ характерно изменение показателей КВП Р300, даже когда результаты ког­нитивных тестов находятся в пределах нормы или снижены минимально. Это отражает возможности акустического КВП Р300 для диагностики КР при АГ на ранней стадии их формирования.

Проведен корреляционный анализ результатов нейропсихологического тестирования и исследования акустического КВП Р300. Выявлены умеренные отрицательные корреляции ЛП пика Р3 с суммарным балом нейропсихологи­ческих тестов: КАРТЫ R=-0,65, р<0,001; MMSE R=-0,37, р=0,001; МоСА R=—0,54, р<0,001; FAB R=-0,51, р<0,001.

**Заключение**

Изучение состояния КФ у пациентов с ранними проявлениями ХИНМК при АГ выявило наличие КР у 60,8% пациентов, степень их выраженности коле­балась от легкой до умеренной. Установлены паттерны нарушения КФ: неам- нестический/подкорковый (67,8%); амнестический /корковый (8,5%); смешан­ный (23,7%).

Основной клинической характеристикой КР у пациентов с ХИНМК при АГ были недостаточность «исполнительских функций» и зрительно-простран­ственные нарушения.

Снижение внимания и замедление мыслительных процессов характерно для пациентов с АГ уже на ранних стадиях заболевания, когда уровень КФ на­ходится в пределах нормы.

У пациентов с ранними проявлениями ХИНМК при АГ показатели ЛП пика Р3 акустических КВП Р300 коррелируют с результатами нейропсихологиче­ского тестирования. Изменение ЛП пиков N2, P3 и межпиковой амплитуды N2/ P3 акустических КВП Р300 является объективным ранним признаком сниже­ния КФ у пациентов с ХИНМК при АГ, в том числе когда показатели нейропси­хологических шкал еще находятся в пределах нормативных значений.

Исследование КВП Р300 позволяет объективизировать КР, в том числе при субклиническом проявлении и может служить методом скрининга оценки КФ у пациентов с АГ.

**Литература**

1. Антонышева, О.В. Когнитивные расстройства у больных артериальной ги­пертензией / О.В. Антонышева., В.И. Козловский // Вестник ВГМУ - 2011. - Т. 10, № 4. - С. 37-42.
2. Вахнина, Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии / Н.В. Вахнина // Медицинский совет. - 2015. - № 5. - С.34-39.
3. Гарин, Д.П. Изменения акустических когнитивных вызванных потенциалов (Р300) при хронической ишемии мозга / Д.П. Гарин, И.Е. Повереннова // Са­ратовский научно-медицинский журнал. - 2008. - № 2 (20) - С. 86-90.
4. Гнездицкий, В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюде­ний) / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина / Иваново: Изд.-полигр. комплекс «ПресСто». - 2011.
5. Гнездицкий, В.В. Оценка объема оперативной памяти по данным эндоген­ных вызванных потенциалов (метод Р300) без психологического тестиро­вания / В.В. Гнездицкий [и др.] // Анналы клинической и эксперименталь­ной неврологии психиатрии. - 2013.-Т.10,№1.-С. 27-34.
6. Гусев, Е.И. Структура когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова, Е.Г. Семушкина // Журнал неврологии и психиатрии. - 2014. - № 8. - С. 119-120.
7. Жуковский, Г.С. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах / Жуковский Г.С. [и др.] // Русский медицинский журнал. - 1997. - № 9. - С.551-558.
8. Захаров, В.В. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дис­циркуляторной энцефалопатии / В.В. Захаров, И.Ю. Савушкина // «РМЖ». - 2011. - № 2. - С. 108.
9. Захаров, В.В. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями / В.В. Заха­ров // Рус. мед. журн. - 2007. - Т. 15, № 10. - С. 510-514.
10. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертен­зии / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Нервные болезни. - 2013. - № 3. - С. 16-21.
11. Зуева, И.Б. Когнитивный вызванный потенциал Р300: роль в оценке когни­тивных функций у больных с артериальной гипертензией и ожирением / И.Б. Зуева, К.И. Ванаева, Е.Л. Санец // Сибирский научный медицинский журнал. - 2012. - № 5 (32) - С. 55-62.
12. Козловский, В.И. Диагностика когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией: учеб. пособие / В.И. Козловский [и др.] // Ви­тебск: ВГМУ. - 2010. - 22 с.
13. Парфенов, В.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной ги­пертензией и их лечение / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // Неврол., ней­ропсихиатр., психосомат. - 2011. - № 1. - С. 27-33.
14. Печерская, М.С. Когнитивные функции у пациентов с артериальной ги­пертензией II степени и ортостатической гипотензией / М.С. Печерская, В.И. Козловский, Е.С. Ерошкина // Вестник ВГМУ. - 2016. - Т. 15, № 1. - С. 55-62.
15. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии Секция артериальной гипертонии ВНОК. Комитет экспертов Всероссийского науч­ного общества кардиологов. М., 2004. - с. 18.
16. Сорокина, А.А. Умеренные когнитивные расстройства при сосудистых за­болеваниях головного мозга: диагностика и принципы терапии // И.Б. Со­рокина, А.А. Гудкова, А.Б. Гехт // Журнал Трудный пациент. - 2010. - Т. 8, № 3. - С. 56-60.
17. Старчина, Ю.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных за­болеваниях: диагноз и лечение / Ю.А. Старчина, В.А. Парфенов // Рус. мед. журн. Неврология. Психиатрия. - 2008. - Т. 16, № 12. - С. 1625.
18. Стурова, Ю.В. Прогнозирование синдрома умеренных когнитивных рас­стройств цереброваскулярной этиологии по данным когнитивных вызван­ных потенциалов р300 / Стурова Ю.В. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - № 5 (147) - С. 117-122.
19. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Журнал невропатологии и психиатрии С.С. Корсакова. - 1985. - № 9. -С.1281-1288.
20. Шупина, М.И. Распространенность артериальной гипертензии и сердеч­но- сосудистых факторов риска у лиц молодого возраста / М.И. Шупина, Д.В. Турчанинов // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 3 (26). - С. 152-156.
21. Яхно, Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуля­торной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Ж. Неврол Психиатр. - 2005. - Т. 105. - № 2. - С. 13-17.
22. Basile, A.M. Age, hypertension and lacunar strokes are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS study. / A.M. Basile [et al.] // Cerebrovasc Dis. - 2006. - Vol. 21 (5-6). - Р. 315-322.
23. Frisoni, G.B. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristitics and outcome / G.B. Frisoni [et al.] // J. Neurol. - 2002. - № 249. - P. 1423-1432.
24. Kivipelto, M. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. / M. Kivipelto [et al.] // Lancet Neurol. - 2006. - Vol. 5 (9). - Р. 735-741.
25. Lithel, H. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double blind intervention trial. / H. Lithel [et al.] // J. Hypertention. - 2003. - Vol. 21. - Р. 875-888.
26. 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.
27. Petersen, R. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. / R. Petersen // Intern Med. - 2004. - Vol. 254. - Р. 183-194.
28. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. Biol. Psychology. - 1995. - № 41. - P. 103-146.

УДК 616.831-005.8:616.133.3-004.6

Сидорович Э.К.1, Лихачев С.А.1, Астапенко А.В.1, Павловская Т.С.1, Линник О.В.1, Бузуева О.А.3, Марченко С.В.2, Минзар И.А.3, Свиридович С.Я.2, Синевич П.А.4, Шабалина Ю.С.2

1. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
2. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь
3. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь
4. 5-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Возрастные особенности факторов риска инфаркта мозга у молодых

Резюме

Установлена частота основных традиционных факторов риска сосудистых событий у 191 пациента с инфарктом мозга в молодом возрасте, которая зна­чимо превалировала в группе лиц в возрасте 38-45 лет (p=0,0001), что должно учитываться при разработке тактики первичной и вторичной профилактики инсульта у молодых пациентов.

В сравнении с подгруппой пациентов в возрасте 18-37 лет (n=65) у лиц в возрастном диапазоне 38-45 лет (n=126) более часто отмечены случаи с артериальной гипертензией: 84,92 (95% ДИ 78,67-91,17), х2=21,71, р<0,0001; гиперхолестеринемией: 35,71 (95% ДИ 27,35-44,08), х2=6,10, p=0,014; атеро­склерозом экстракраниальных артерий: 32,54 (95% ДИ 24,36-40,72), х2=14,48, p= 0,0001; диагностированной ИБС: 33,33 (95%ДИ 25,1-41,56), р<0,0001; ожи­рения: 14,29 (95% ДИ 8,18-20,4), p=0,011; извитость каротидных артерий: 34,92 (95% ДИ 26,6-43,24), х2=5,61, p=0,018; сочетание 3 и более факторов риска: 38,89 (95% ДИ 30,38-47,4) на 100 пациентов, х2=13,23, p=0,0003. Дополнитель­ные аномально расположенные хорды в полостях сердца при ЭХО-карди- ографии наблюдались значимо чаще у лиц в возрасте до 37 лет: 63,64 (95% ДИ 50,92-76,35), х2=8,93, p=0,003, косвенно свидетельствуя о роли дисплазии соединительной ткани в развитии инфаркта мозга (ИМ) в возрасте в наиболее молодом возрасте.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одними из наи­более социально значимых заболеваний современного мира, которые еже­годно развиваются у более 15 миллионов человек, приводят к смерти одной трети заболевших; у трети выживших остаются признаки нарушения жизнеде­ятельности [1, 10]. Среди заболевших преобладают пациенты с ишемическим инсультом (около 80%), причем более 10% составляют лица молодого возрас­та (МВ) [9].

В последние годы продолжает снижаться средний возраст начала ише­мического инсульта в общей популяции, что главным образом связано с уве­личением числа случаев инсульта в МВ. Факторы риска и стратегии ведения так называемого «молодого инсульта» отличаются по всему миру, в зависи­мости от генетических особенностей популяций, воздействия окружающей среды, а также состояния и доступности медицинской помощи [2, 11]. Ин­сульт у лиц МВ часто считают связанным с редкими факторами риска и этио­логическими факторами, которые значительно отличаются от традиционных сосудистых факторов риска и этиологии, наблюдаемых у пациентов пожи­лого возраста. Представление, что ишемический инсульт у молодых людей отличается от инсульта пожилого возраста факторами риска и этиологией возникло преимущественно из многих публикаций, основанных на сериях случаев из стационаров, в которых отмечалась высокая распространен­ность необычных, редких состояний и факторов риска среди молодых паци­ентов с инсультом [8].

Однако увеличение частоты инсульта в МВ может быть обусловлено так­же ростом распространенности традиционных сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию, сахарный диабет и ожирение у молодых [2, 17]. Так, в ряде исследований с наиболее высоким 5-летним риском повторного инсульта были именно традиционные сосудистые факторы, включая возраст старше 40 лет, транзиторные ишемиче­ские атаки в анамнезе, сахарный диабет 1-го типа и использование антигипер­тензивных лекарственных средств [6, 13, 14, 15].

**Цель исследования**

Изучение факторов риска ИМ у пациентов МВ, госпитализированных в не­врологические отделения г. Минска, основной задачей - установление осо­бенностей факторов риска в зависимости от возрастных подгрупп пациентов.

**Материалы и методы**

Объектом исследования был 191 пациент с ИМ в МВ (от 19 до 45 лет, 40,5 [34,0; 43,0] лет). Пациенты были госпитализированы в неврологические отде­ления для пациентов с инсультом г. Минска в 2016-2018 гг. (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые демографические показатели и данные по локализации инфаркта мозга у пациентов молодого возраста

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Группы пациентов с инфарктом мозга** | | | **Р** |
| **Общая груп­па (n=191)** | **Пациенты в возрасте <37 лет (n=65)** | **Пациенты в возрасте >38 лет (n=126)** |
| **1** | **2** | **3** |
| Пол м/ж, абс. (%) | 121/70  (63,3/36,7) | 35/30 (53,8/46,2) | 86/40 (68,2/31,8) | Х2=3,83 р=0,05 11 |
| Возраст, лет, Me [LQ; UQ] | 40,5 [34,0; 43,0] | 32,0 [28,0; 35,0] | 43,0 [41,0;  44,0] | U=4,0 р<0,00012) |
| Локализация ИМ в КБА, абс. (%), из них: | 111 (58,1) | 36 (55,38) | 75 (59,5) | Х2=0,3, р=0,58” |
| В правом КБА, абс. (%) | 62 (32,5) | 17 (26,1) | 45 (36,7) | Х2=1,79, р=0,18” |
| В левом КБА, абс. (%) | 49 (25,7) | 19 (29,2) | 30 (23,8) | х2=0,66, р=0,41” |
| Локализация ИМ в ВББА, абс. (%) | 61 (31,9) | 22 (33,9) | 39 (30,9) | Х2=0,17, р=0,68” |
| Множественные ИМ в разных артериальных бассейнах, абс. (%) | 19 (9,9) | 7 (10,8) | 12 (9,5) | х2=0,07, р=0,783) |

Примечание: 1) - статистическая значимость различия по критерию х2;2) - статистическая значимость различия по критерию Mann - Whitney U Test, р; 3) Yates corrected Chi-square, x2

Для проведения анализа факторов риска ИМ в МВ были выделены две подгруппы пациентов: более молодого (19-37 лет) и более старшего возрас­тов (38-45 лет). В первую подгруппу вошли 65 (34,0%), во вторую - 126 (66,0%) пациентов. В целом среди пациентов преобладали мужчины: 121 (63,3%), осо­бенно в подгруппе более старшего возраста (68,2%) в сравнении с подгруппой более молодого возраста (53,8%), х2=3,83, p=0,05.

Удельный вес пациентов с ИМ в каротидных бассейнах артерий (КБА) со­ставил 58,1%, в вертебробазилярном бассейне артерий (ВББА) - 31,9%. Суще­ственных различий в локализации ИМ в разных возрастных подгруппах не было установлено.

Всем пациентам было выполнено неврологическое обследование. Диа­гноз ИМ был подтвержден данными нейровизуализации при использовании общепринятых методик магнитно-резонансной (1,5Тл) и/или компьютерной томографии. Дуплексное сканирование экстракраниальных артерий (ЭКА) и сердца (ЭХО-кардиография), транскраниальную допплерографию выполняли по стандартным методикам.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов, в том числе методов описа­тельной статистики. Статистический анализ включал проверку нормальности распределения с использованием критерия Колмогорова - Смирнова и крите­рия Шапиро - Уилка. Сравнительный анализ качественных признаков прово­дили с использованием критериев хи-квадрат (Chi-square test, х2), хи-квадрат с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square х2), одностороннего критерия Фишера (Fisher exact p, one-tailed), количественных признаков в независимых группах - с использованием критериев Манна - Уитни (Mann -Whitney test, U-критерий). Количественные признаки характеризовали медианой (Ме), ниж­ним (25 процентиль) и верхним (75 процентиль) квартилями [LQ; UQ] в случае распределения отличного от нормального. Другие выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: Р - относительная величина, n - объем выборки анализируемой группы, р - достигнутый уро­вень статистической значимости. Пороговое значение уровня значимости (р) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием паке­та прикладных программ компьютерной программной системы «Statistica 8».

**Результаты и обсуждение**

Ведущим фактором риска ИМ в МВ была АГ - 74,34 (95% ДИ 68,15-80,54) случаев на 100 пациентов. Примерно с одинаковой частотой встречались такие факторы риска сосудистых событий, как гиперхолестеринемия - 29,84 (95% ДИ 23,35-36,33), атеросклероз (АС) ЭКА - 24,1 (95% ДИ 18,02-30,15), нали­чие ишемической болезни сердца (ИБС) - 22,5 (95% ДИ 16,59-28,44) (табл. 2).

Предшествующие и хронические инфекции отмечены в 26,7 (95% ДИ 20,43-32,98) случаях на 100 пациентов; прием оральных контрацептивов - с частотой 21,43 (95% ДИ 11,82-31,04) на 100 женщин. 19,9 (95% ДИ 14,23-25,6) из 100 пациентов с ИМ в МВ до болезни курили; 8,38 (95% ДИ 4,45-12,31) - злоупотребляли алкоголем. Ожирение отмечено в 10,47 (95% ДИ 6,13-14,81) случаях на 100 пациентов. Такие факторы, как фибрилляция предсердий, ми­грень, в анамнезе наблюдались значительно реже - в 4,71 (95% ДИ 1,71-7,72) и 3,14 (95% 0,67-5,61) случаях на 100 пациентов с ИМ в МВ.

У пациентов в возрасте 38-45 лет более часто отмечены случаи с АГ: 84,92 (95% ДИ 78,67-91,17) в сравнении с 53,85 (95% ДИ 41,73-65,97) на 100 паци­ентов у лиц в возрасте менее 37 лет, х2=21,71, р<0,0001 (табл. 2). Подгруп­пу пациентов в возрасте 38-45 лет отличала также более высокая частота

249

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Общая группа, п=191** | **Подгруппа пациентов в возрасте 19-37 лет, п=65** | **Подгруппа пациентов в возрасте 38-45 лет, п=12б** | **Р** |
| Артериальная гипер­тензия | 142  74,34 (68,15-80,54) | 35  53,85 (41,73-65,97) | 107  84,92 (78,67-91,17) | Х2=21,71, р<0,000111 |
| Атеросклероз ЭКА | 46  24,1 (18,02-30,15) | 5  7,69(1,21-14,17) | 41  32,54 (24,36-40,72) | х2= 14,48, р=0,00012) |
| Ишемическая болезнь сердца | 43  22,5(16,59-28,44) | 1  1,54 (-1,45-4,53) | 42  33,33 (25,1^41,56) | р<0,00013) |
| Фибрилляция пред­сердий | 9  4,71 (1,71-7,72) | 1  1,54 (-1,45-4,53) | 8  6,34 (2,09-10,61) | р=0,1273) |
| Гиперхолестеринемия | 57  29,84 (23,35-36,33) | 12  18,46 (9,03-27,89) | 45  35,71 (27,35-44,08) | Х2=6,10, р=0,014'> |
| Сахарный диабет | 10  5,23 (2,08-8,4) | 3  4,61 (-0,48-9,72) | 7  5,55 (1,55-9,55) | р=0,543) |
| Ожирение | 20  10,47 (6,13-14,81) | 2  3,1 (-1,12-7,27) | 18  14,29 (8,18-20,4) | р=0,01131 |
| Мигрень в анамнезе | 6  3,14(0,67-5,61) | 3  4,61 (-0,48-9,72) | 3  2,38 (-0,28-5,04) | р=0,3323) |
| Злоупотребление алкоголем | 16  8,38 (4,45-12.31) | 4  6,15(0,31-12,0) | 12  9,52 (4,4-14,47) | р=О,ЗО83) |
| Курение | 38  19,9(14,23-25,6) | 13  20,0(10,28-29,72) | 25  19,84(12,88-26,8) | х2=о,о, р=0,98 |

Таблица 2

Результаты анализа факторов риска и частоты сопутствующих заболеваний у пациентов с инфарктом мозга в молодом возрасте, абс. (n, Р, 95% ДИ, на 100 пациентов)

Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии

Окончание таблицы 2

250

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Общая группа, п=191** | **Подгруппа пациентов в возрасте 19-37 лет, п=65** | **Подгруппа пациентов в возрасте 38-45 лет, п=12б** | **Р** |
| Предшествующие и хронические инфекции | 51  26,7 (20,43-32,98) | 16  24,6(14,14-35,1) | 35  27,78(19,96-35,6) | Х2=0,22, р=0,64|) |
| Прием оральных контрацептивов в подгруппе женщин | 15/70  21,43 (11,82-31,04) | 6/30  20,0(5,69-34,31) | 9/40  22,5 (9,56-35,44) | р=0,972) |

Примечание:1)-статистическая значимость различия в подгруппах по критерию х2;21 -статистическая значимость различия по критерию Yates corrected Chi-square;3)-статистическая значимость различия по критерию Fisher exact р, one-tailed.

гиперхолестеринемии: 35,71 (95% ДИ 27,35-44,08) в сравнении с 18,46 (95% ДИ 9,03-27,89), х2=6,10, p=0,014; АС ЭКА: 2,54 (95% ДИ 24,36-40,72) в сравнении с 7,69 (95% ДИ 1,21-14,17) на 100 пациентов, х2=14,48, p=0,0001; диагностированной ИБС: 33,33 (95% ДИ 25,1-41,56) в сравнении с 1,54 (95% ДИ -1,45-4,53), р<0,0001; ожирения: 14,29 (95% ДИ 8,18-20,4) в сравнении с 3,1 (-1,12-7,27), p=0,011.

В целом факторы риска сосудистых событий были выявлены в большин­стве случаев - 95,81 (95% ДИ 92,97-98,65) на 100 пациентов (табл. 3).

У пациентов в возрасте 38-45 лет статистически значимо чаще отмечено сочетание 3 и более факторов риска: 38,89 (95% ДИ 30,38-47,4) в сравнении с 12,31 (95% ДИ 4,32-20,29) на 100 лиц в возрасте 18-37 лет, х2=13,23, p=0,0003. Полученные результаты имеют большое значение в связи имеющимися лите­ратурными данными о том, что с увеличением числа традиционных факторов риска повышается риск повторных сердечно-сосудистых событий у пациен­тов с ИМ в МВ [11, 14].

Анализ данных УЗИ ЭКА и сердца у пациентов с ИМ в МВ позволил уста­новить частоту таких изменений ЭКА, как извитость каротидных артерий: 29,32 (95% ДИ 22,86-35,77) и гипоплазия позвоночной артерии: 20,94 (95% ДИ 15,17-26,71) на 100 пациентов с ИМ в МВ (табл. 4).

Таблица 3

Результаты анализа числа факторов риска у пациентов с ИМ в МВ, абс. (n, P, 95% ДИ, на 100 пациентов)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Общая груп­па, n=191** | **Подгруппа пациентов в возрасте 19-37 лет, n=65** | **Подгруппа пациентов в возрасте 38-45 лет, n=126** | **Р** |
| Факторы риска | 183  95,81 (92,97­  98,65) | 57  87,69 (79,71­  65,68) | 126  100,0 | p=0,0001 |
| 1 фактор риска | 63  32,98 (26,32­  39,65) | 25  38,46 (26,63­  50,290 | 38  30,16 (22,14­  38,17) | Х2=1,34, p=0,2471) |
| 2 фактора риска | 63  32,98 (26,32­  39,65) | 24  36,92 (25,19­  48,65) | 39  30,95 (22,88­  39,02) | х2=0,69, p=0,4061) |
| 3 и более факто­ров риска | 57  29,84 (23,35­  36,33) | 8  12,31 (4,32­  20,29) | 49  38,89 (30,38­  47,4) | х2=13,23, p=0,00032) |

Примечание: 1)- статистическая значимость различия в подгруппах по критерию х2; 2) - статистическая значимость различия по критерию Yates corrected Chi-square.

Таблица 4

Результаты анализа данных УЗИ ЭКА и сердца у пациентов с ИМ в МВ, абс. (n, P, 95% ДИ, на 100 пациентов)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Общая группа, n=191** | **Подгруппа пациентов в возрасте 19-37 лет, n=65** | **Подгруппа пациентов в возрасте 38-45 лет, n=126** | **Р** |
| Извитость сонных артерий | 56  29,32 (22,86­  35,77) | 12  18,46 (9,03­  227,89) | 44  34,92 (26,6­  43,24) | Х2=5,61, p=0,0181) |
| Сужение/ гипоплазия позвоночной артерии | 40  20,94 (15,17­  26,71) | 10  15,38 (6,61­  24,16) | 30  23,81 (16,37­  31,25) | х2=1,84, p=0,1752) |
| Дополнитель­ные хорды в по­лостях сердца | 71/149  47,6 (39,63­  55,67) | 35/55  63,64 (50,92­  76,35) | 36/94  38,3 (28,47­  48,12) | х2=8,93, p=0,0031) |

Примечание: 1), 2) - статистическая значимость различия в подгруппах по критерию *х2*

Извитость сонных артерий статистически значимо чаще наблюдалась в подгруппе более старшего возраста (х2=5,61, p=0,018). В плане обсуждения полученных данных следует отметить, что связь извитости сонных артерий с риском ИМ или транзиторной ишемической атаки до последнего времени не была установлена. Была отмечена высокая частота извитости каротидных ар­терий в более пожилом возрасте (более 65 лет) [5]. Однако в последние годы появились данные о роли извитости сонных артерий в повышении риска ИМ при выполнении стентирования каротидных артерий [18], установлена связь извитости сонных артерий с наличием аневризм интракраниальных арте­рий [7]. Извитость сонных артерий сопутствовала диссекции экстракраниаль­ных артерий, обусловленной, как правило, патологией соединительной ткани, а также коррелировала с наличием преходящей фокальной церебральной артериопатии и диссекции интракраниальных артерий у пациентов с ИМ дет­ского возраста [4, 19].

Согласно данным немногочисленных исследований, гипоплазия позво­ночных артерий являлась предиктором ИМ и транзиторных ишемических атак в вертебробазилярном бассейне артерий (OR=1,8, 95% ДИ: 1,3-2,5, p<0,001) у лиц более молодого возраста (до 65 лет) [3, 16, 20]. Различий частоты выявле­ния гипоплазии позвоночных артерий в разных возрастных подгруппах паци­ентов с ИМ в МВ по нашим данным не было выявлено (х2=1,84, p=0,175).

Дополнительные аномально расположенные хорды в полостях сердца были обнаружены при ЭХО-КГ в 47,6 (95% ДИ 39,63-55,67) случаях, причем они наблюдались значимо чаще в подгруппе до 37 лет: 63,64 (95% ДИ 50,92-76,35) Х2=8,93, p=0,003, косвенно свидетельствуя о роли дисплазии соединительной ткани в развитии ИМ у пациентов наиболее молодого возраста.

**Выводы**

1. Традиционные факторы риска инсульта (АГ, АС, гиперхолестеринемия, ожирение) и их сочетания играют важную роль в развитии ИМ у лиц мо­лодого возраста, в особенности в возрастном диапазоне 38-45 лет, что должно учитываться при разработке тактики первичной и вторичной про­филактики инсульта у молодых пациентов.
2. Роль извитости каротидных артерий и гипоплазии позвоночных артерий в развитии ИМ в МВ требует дальнейшего изучения.
3. Повышение частоты выявления аномальных хорд в полостях сердца у лиц МВ, особенно в группе до 37 лет, может быть одним из проявлений диспла­зии соединительной ткани как фактора риска ИМ в МВ.

**Литература**

1. Adamson, J. Is stroke the most common cause of disability? / J. Adamson, A. Beswick, S.J. Ebrahim // Stroke Cerebrovasc. Dis. - 2004.- Vol. 13.- P. 171-177.
2. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population / [B.M. Kissela, et al.] // Neurology. - 2012.- Vol. 79. - P. 1781-1787 (2012).
3. Association between vertebral artery hypoplasia and posterior circulation stroke / [V. Gaigalaite et al.] // BMC Neurol. - 2016. - Vol. 16. - P. 118.
4. Association between internal carotid artery dissection and arterial tortuosity / [Saba L. et al.] // Neuroradiology. - 2015. - Vol. 57, № 2. - P. 149-153.
5. Carotid artery tortuosity, kinking, coiling: stroke risk factor, marker, or curiosity? / [Togay-I?ikay C et al. ] // Acta Neurol Belg. - 2005. - Vol. 105, № 2. - P. 68-72.
6. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry / [Putaala, J. et al] // Stroke. - 2009. - Vol. 40. - P. 2698-2703.
7. Cervical artery tortuosity is associated with intracranial aneurysm / [Labeyrie P.E. et al.] **//** Int J Stroke. - 2017.- Vol. 12, № 5.- P. 549-552.
8. Ferro, J. M. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults / J.M. Ferro, A.R. Massaro, J.L. Mas // Lancet Neurol. - 2010. - Vol. 9. - P. 1085-1096 (2010).
9. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence / [K. Nedeltchev et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2005. - Vol. 76. - P. 191-195.
10. Johnston, S.C. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modeling / S.C. Johnston, S. Mendis, C.D. Mathers // Lancet Neurol. - 2009.- Vol. 8. - P. 345-354.
11. Kittner, S.J. Premature atherosclerosis: a major contributor to early-onset ischemic stroke / S.J. Kittner, A.B. Singhal // Neurology. - 2013. - Vol. 80. - P. 1272-1273.
12. Longterm risk of recurrent vascular events after young stroke: the FUTURE study / L.C. Rutten-Jacobs, et al.] // Ann. Neurol. - 2013. - Vol. 74. - P. 592-601.
13. Longterm mortality among young ischemic stroke patients in western Norway / [U. Waje-Andreassen et al.] // Acta Neurol. Scand. - 2007. - Vol. 116. - P. 150-156.
14. Marini, C. Longterm prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young / C. Marini, R. Totaro, A. Carolei // Stroke. - 1999. - Vol. 30. P. 2320-2325.
15. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke / / [Putaala, J. et al] // Ann. Neurol. - 2010. - Vol. 68. - P. 661-671.
16. Relationship between vertebral artery hypoplasia and posterior circulation stroke in Chinese patients / [X.Y. Hu et al.] // Neuroradiology. - 2013. Vol. 55, № 3. - P. 291-295.
17. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / [O’Donnell, M. J. et al.] // Lancet. - 2010. - Vol. 376. - P. 112-123.
18. Vascular Anatomy Predicts the Risk of Cerebral Ischemia in Patients Randomized to Carotid Stenting Versus Endarterectomy / [M.D. Muller et al.] // Stroke. - 2017. - Vol. 48, No 5. P. 1285-1292.
19. Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke (VIPS) Investigators. Arterial Tortuosity: An Imaging Biomarker of Childhood Stroke Pathogenesis? / [F. Wei et al.] // Stroke. - 2016. - Vol. 47, № 5. - P. 1265-1270.
20. Vertebral Artery Hypoplasia. Frequency and Effect on Cerebellar Blood Flow Characteristics / [K.M. Thierfelder et al.] // Stroke. - 2014. - Vol. 45. P. 1363-1368.

Мазуренко А.Н., Пашкевич Л.А., Сацкевич Д.Г.

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

Остеоинтеграция сетчатых титановых имплантатов в грудном и поясничном отделах позвоночника

Введение

Использование полых сетчатых титановых имплантатов (СТИ), заполняе­мых измельченными костными трансплантатами - один из наиболее востре­бованных методов замещения вентральных дефектов тел позвонков. В РНПЦ травматологии и ортопедии разработаны оригинальные конструкции для осуществления вентрального спондилодеза позвоночника. Используются им­плантаты длиной до 100 мм и диаметром до 32 мм.

**Цель исследования**

На основании морфологического и рентгенологического изучения уда­ленных имплантатов в случае ревизионных операций на вентральных отделах позвоночника и замены СТИ.

**Материалы и методы**

С ноября 2009 по январь 2018 года в НХО-1 РНПЦ ТиО по поводу травма­тических повреждений позвоночника оперировано 315 пациентов в возрасте от 15 до 80 лет, медиана -36,8 года. Женщин было 102, мужчин 214. Имплантат устанавливался из вентрального хирургического доступа после удаления по­раженных межпозвонковых дисков, резекции тела (тел) позвонков. Имплантат выбирался по диаметру паза, необходимый размер формировался по высоте с помощью ножниц. Перед установкой имплантат тщательно заполнялся кост­ной тканью. В ряде случаев дополнительно использовался пластический ма­териал не из резецированного тела позвонка, применялись измельченные ау­тореберные и губчатые аллотрансплантаты. Свободное пространство рядом с имплантатом также заполнялось костными трансплантатами. Выполнялась фиксация оперируемого сегмента позвоночника пластиной или транспедику­лярной конструкцией (ТПФ). В послеоперационном периоде для иммобилиза­ции использовались облегченные ортезы в течение 3-6 месяцев.

На грудном отделе (Th5-Th11) прооперировано 18 пациентов, грудопояснич­ном (Th12-L1) - 173; на поясничном отделе (L2-L5) оперировано 124 пациента.

Фиксация пластиной выполнена в 63 случаях, ТПФ - в 244, в 8 случаях внутрен­няя фиксация не выполнялась. Периоперационных осложнений, связанных как с хирургическим доступом, так и с примененной методикой, достигнуто восстановление стабильности оперированного сегмента, пациенты активизи­рованы в течение первой недели. Летальных осложнений и нагноений опера­ционных ран в ранние сроки не отмечалось. Сроки наблюдения - от 3 месяцев до 8 лет.

**Результаты и обсуждение**

Ревизионные операции выполнены 5 пациентам. Все пациенты были муж­ского пола, им выполнялось двухэтапное хирургическое лечение: задняя де­компрессия и ТПФ плюс вентральная декомпрессия и спондилодез СТИ.

Пациент № 1: на момент ревизионного вмешательства возраст составил 29 лет, показанием послужило наличие недостаточной декомпрессии кореш­ков конского хвоста спинного мозга при оскольчатом переломе L4, осложнен­ном нижним парапарезом. Через 5 мес. после первой операции выполнялась повторная декомпрессия, спондилодез СТИ. Морфологически внутри имплан­тата определялась хорошо развитая костная ткань с развитой балочной и со­судистой структурой. В отдаленном периоде (срок наблюдения 4 года 4 меся­ца) отмечено формирование полноценного костного блока.

Еще в одном случае (№ 5) ревизионное вмешательство выполнялось через 6 лет и 1 месяц после первичной операции по поводу оскольчатого перело­ма L1, осложненного нарушением функции тазовых органов (НФТО), пациенту 29 лет. Показанием послужило развитие позднего нагноения с остеомиели­том. Выполнено удаление транспедикулярного фиксатора и СТИ, вентральный спондилодез аутотрансплантатом гребня крыла подвздошной кости. Морфо­логически костного сращения не выявлено, установлены признаки гнойно­го воспаления. Инфекционный агент выявить не удалось. Срок наблюдения 5 мес., рецидива инфекционного процесса не отмечено, рентгенологически - формирующийся костный блок.

В остальных 3 случаях основаниями для повторного вмешательства послу­жила хроническая асептическая нестабильность с формированием ложного сустава. Это случаи № 2, 3, 4. Случай № 2: возраст 24 года, оскольчатый пе­релом L3, осложненный нижним парапарезом с плегией стоп, НФТО. Ревизия выполнена через 26 мес. после первичного вмешательства. Несмотря на не­однократные ревизионные вмешательства из заднего доступа, направленные на «усиление» винтовой фиксации, у пациента наблюдалось отсутствие консо­лидации и в итоге перелом СТИ. Выполненная вентральная костная пластика трикортикальным аутотрансплантатом привела к формированию костного сращения (срок наблюдения более 12 мес.).

Случай № 3: возраст 37,5 лет, оскольчатый перелом L1 без неврологиче­ских нарушений. Ревизия выполнена через 8 мес. после первичного вмеша­тельства ввиду отсутствия сращения, прогрессирования резорбции костной ткани вокруг металлофиксаторов, что вызвало подозрения относительно гнойного процесса. ТПФ удален, затем выполнена вентральная костная пла­стика трикортикальным аутотрансплантатом. Однако морфологически при­знаков бактериального воспаления не обнаружено, в течение года сформиро­валось костное сращение.

Случай № 4: возраст 30,5 лет, оскольчатый перелом L2, нижняя параплегия, НФТО. В послеоперационном периоде наблюдалось медленное прогрессиру­ющее нарастание деформации позвоночника. После комплексного обследо­вания через 3 года и 5 месяцев после первичного вмешательства также воз­никли обоснованные подозрения о наличии инфекционного процесса. Фик­сатор был удален, осуществлена вентральная костная пластика кортикальным аллотрансплантатом. Признаков инфекции при исследовании операционного материала не обнаружено. Срок наблюдения - 14 мес., при обследовании - костное сращение.

В случаях № 2, 3, 4 при морфологическом исследовании внутри имплан­татов обнаружена губчатая кость, хрящ и признаки хондрального остеогене­за на фоне хронического асептического продуктивного воспаления. А также отложения частичек черного цвета (продукты износа СТИ) в образовавшейся соединительной ткани.

**Заключение**

Применение СТИ в хирургическом лечении повреждений грудного и пояс­ничного отделов позвоночника сопровождается высокой частотой костного сращения. Частота осложнений, связанных собственно с данной методикой вентрального спондилодеза, достаточно низкая. Публикации, в которых дает­ся морфологическая оценка применяемой методики, крайне немногочислен­ны. Поэтому нам представляется важным представить данный материал. В ре­зультате анализа нашего хирургического материала становится очевидным, что с целью оптимизации результатов использования подобных операций требуется выполнение полноценной декомпрессии, надежной стабилизации и соблюдение комплекса мер, направленных на борьбу с хирургической ин­фекцией.

Тесакова Д.Д., Тесаков Д.К., Макаревич С.В.

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

Прогнозирование результатов хирургического лечения пациентов с идиопатическим сколиозом

Введение

Информационный поиск не выдает исследований, которые описывают данные о предполагаемом результате хирургического лечения деформации позвоночника заблаговременно перед его проведением, что, несомненно, явилось бы важной информацией как для оперирующего ортопеда, так и для самого пациента при принятии решения об оперативном вмешательстве.

**Цель исследования**

Определение показателей сколиотической деформации позвоночника, которые статистически значимо вносят вклад в послеоперационный резуль­тат и могут быть использованы в прогнозировании исхода хирургического вмешательства.

**Материалы и методы**

Проспективное динамическое исследование выполнено в Белорусском республиканском научно-практическом центре травматологии и ортопедии в 2015-2018 гг. и включило 192 пациентов с идиопатическим сколиозом IV сте­пени, которым в возрасте 15-28 лет осуществлена хирургическая коррекция по методологии Cotrel-Dubousset с использованием имплантируемой метал­локонструкции BelCD.

До операции проведена рентгенография позвоночника в положении стоя, лежа, рентгенограммы типа «bending test», тракционный снимок. После опе­рации оценивались снимки стоя. Клинически пациенты оценивались с учетом определения регресса синдрома сколиотической диспропорциональности (ССД). Определялись рентгенологические показатели согласно разработан­ному трехплоскостному алгоритму. Для анализа различий по количественным параметрам использован непараметрический критерий Фридмана, а также критерий Вилкоксона для попарного сравнения подгрупп. Уровнем значи­мости при проверке статистических гипотез считался p<0,05. Многомерный регрессионный анализ (МРА) был использован для построения уравнения прогноза.

Результаты и обсуждение

Распределение по ССД было следующее: 1-ю подгруппу составили 34 че­ловека c ССД А, имевших основные дуги деформации с рентгенологической фронтальной величиной по Коббу 51° (45,3-56,5°) и показатель ротации апи­кального позвонка по Раймонди 21,5° (14,8-28,2°), 2-я подгруппа объединила 103 человка с ССД B и с дугами 74,3° (64,8-83,8°) и ротацией 30,8° (23,3-38,3°), в 3-ю подгруппу вошел 41 пациент c ССД C и с дугами величиной 104,5° (94,9­114,1°) и ротацией 40,1° (31,2-49,0°) и 4-ю подгруппу с ССД D составили 14 пациентов с дугами 134° (123,9-144,1°) и ротацией 49,9° (44,5-55,3°). После операции угол основных дуг деформации позвоночника уменьшился на 46,1° (27,7-64,5°) и составил 34,9° (16,5-53,3°), p<0,05. При попарном сравне­нии в четырех подгруппах замечено, что с нарастанием исходной градусной величины деформации снижается процентная величина коррекции при аб­солютном росте величины, на которую уменьшается деформация (p<0,05). Следовательно, правомочен вывод, что с нарастанием исходной величины деформации снижается ее мобильность и нарастает ригидность. Величина ротации апикальных сегментов после операции составила 27,8° (17,7-37,9°) (p<0,05). При анализе изменений показателя ротации апикального позвон­ка изолированно от показателя величины угла Кобба был получен сравни­тельно низкий коэффициент конкордации (Coeff. of Concordance = 0,367), что может служить доказательством малых различий в показателях ротации до и после операции, что подтверждает структуральность ротационного ком­понента.

При выполнении МРА в I модель регрессии были включены показатель фронтальной величины угла деформации по Коббу, показатель ротации апи­кального позвонка основной дуги деформации, а также тип сагиттального профиля. В результате определено, что коэффициент множественной корре­ляции для предложенной модели составил 0,98 и охарактеризовал тесноту линейной связи между зависимой переменной (величина угла Кобба после операции) и всеми выбранным независимыми переменными. Учитывая зна­чения beta-коеффициентов, определено, что наибольший вклад в результат вносят показатели угла Кобба пяти проекционных снимков, в особенности на тракционном снимке (beta=0,991). Исходя из, этого была построена II модель регрессии, которая включала в себя показатели величины угла Кобба на пяти проекционных снимках. В результате проведенного анализа было получено следующее уравнение: CP= 0,93\*CT+0,26\*CL-0,15\*CS-0,13\*CB-4,53. Где СР - прогнозируемая величина угла Кобба после операции, СТ - величина угла Кобба на тракционном снимке, CL, CS, CB - величины угла Кобба на снимках лежа, стоя и в «bending» соответственно. Коэффициент детерминации R2 со­ставил 0,96, что позволяет утверждать, что модель описывает 96% данных.

Заключение

Анализ рентгенометрических данных доказал структуральность ротаци­онного компонента, нарастание ригидности деформации с ростом ее градус­ной величины, а также позволил определить показатели, которые вносят наи­больший вклад в послеоперационный результат и вывести уравнение регрес­сии, позволяющее с вероятностью свыше 90% определить возможный рентге­нологический, а соответственно и клинический результат. Проведенный ана­лиз результатов хирургической коррекции и стабилизации сколиотических деформаций позвоночника различной выраженности позволил определить возможности достигаемого послеоперационного регресса имевшегося ССД с учетом исходной стадии его выраженности.

Макаревич С.В., Мазуренко А.Н., Тесаков Д.К., Сацкевич Д.Г., Криворот К.А., Марчук В.П., Жижко-Михасевич Н.О., Тесакова Д.Д., Залепугин С.Д.

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

Применение малоинвазивного хирургического метода лечения пациентов детского возраста с врожденными деформациями позвоночника

Цель исследования

Применение разработанного хирургического метода лечения пациентов детского возраста с врожденными деформациями позвоночника.

**Материалы и методы**

Проспективное динамическое исследование выполнено в Белорусском республиканском научно-практическом центре травматологии и ортопедии с января по сентябрь 2018 года и включило 11 пациентов детского возраста с тяжелыми врожденными деформациями позвоночника, оперированных на базе РНПЦ травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь).

Изучались результаты лечения, оценка которых производилась на основа­нии анализа и сравнения рентгенометрических параметров, клинико-функци­онального результата хирургического лечения и социальной адаптации паци­ентов детского возраста.

Применялись следующие методы исследования: клинический, лучевой диагностики (спондилография, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

**Результаты и обсуждение**

Всего в исследование включено 11 пациентов. Средний возраст (Me (25-75%)) составил 11 лет (4-16) лет, минимальный - 3 года, максимальный - 17 лет. Мальчиков - 6 пациентов (54,5%), девочек - 5 (45,5%).

Средний срок госпитализации составил 28,09±10,48 дня, среднее время операции 420,0±112,87 минуты и средняя кровопотеря 377,78±358,91 мл.

На базе РНПЦ травматологии и ортопедии результаты лечения пациентов детского возраста оценивались с применением клинических, рентгенологи­ческих, статистических методов исследования и путем анкетирования.

В анкетировании приняло участие 11 пациентов. Заполнялась анкета EOSQ24 до операции, после операции перед выпиской из стационара и че­рез 3**-**6 мес. после операции и в отдаленном периоде. Результаты анкетиро­вания до операции составили 27,64±17,1 балла, после операции 49,86±13,75 и 30,25±19,09 в отдаленном периоде.

Результаты оценки рентгенологических параметров до операции, в раннем послеоперационном периоде и в отдаленном были следующие: до операции угол деформации по Коббу составил 62,2±23,93°, после операции - 20,2±19,93°. Коррекция была на 42,0±14,49°. В отдаленном периоде величина угла дефор­мации по Коббу составила 25,5±23,04° с потерей коррекции на 5,3±6,99°.

Послеоперационных осложнений в раннем периоде выявлено не было. Самопроизвольный демонтаж и (или) перелом элементов металлоконструк­ции также не выявлен. У одного пациента через три месяца после операции выявлена резорбция костной ткани вокруг внутренних концов винтов по поду чего производился перемонтаж металлофиксатора.

**Заключение**

Оценка эффективности метода проводилась на основе анализа рент­генометрических параметров (степень компрессии, угол кифоза и степень смещения), клинико-функционального результата хирургического лечения и социальной адаптации детей. Оценка отдаленных результатов лечения всех прооперированных пациентов проводилась в срок до 6 месяцев после хирур­гического лечения. Доказано, что применение метода позволило достоверно улучшить коррекцию врожденной деформации, клинико-функциональный результат лечения и социальную адаптацию пациентов детского возраста.

Борисейко А.В., Смеянович А.Ф., Жукова Т.В.

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

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

Особенности прогрессирования высокозлокачественных глиом, контаминированных вирусом простого герпеса, после проведения комплексной противовирусной терапии

Резюме

Проведенный в нашей работе анализ выявил корреляцию между прогрес­сированием высокозлокачественных глиом и наличием контаминации опу­холей вирусом простого герпеса. Удалось продемонстрировать увеличение продолжительности жизни в группе пациентов с глиобластомой в возрасте моложе 60 лет после субтотальной резекции опухоли и проведенной проти­вовирусной терапии в дополнение к химиолучевому лечению, а также удлине­ние сроков выживаемости пациентов без прогрессирования опухоли.

**Ключевые слова:** высокозлокачественные глиальные опухоли, выживаемость без прогрессирования, комбинированное противовирусное лечение.

**Введение**

Рассматривая проблему роста злокачественных новообразований, нельзя не согласиться с автором одной из фундаментальных монографий последних лет по структурной биологии апоптоза, что высокому уровню митозов в опу­холевой ткани может быть противопоставлен только высокий уровень апоп­тоза, который в целом определяет скорость роста опухоли. Приобретение способности избегать апоптоз является основной из особенностей раковых клеток, которая обеспечивается функционированием гена bcl-2, а также утра­той активности проапоптозного регулятора гена p53, способного индуциро­вать синтез генов группы Bax как продуктов апоптоза [1]. Противоопухолевая активность апоптозных клеток связана с тем, что на их наружной мембране появляются биологически активные маркеры, узнаваемые иммунологически компетентными клетками, обладающими противоопухолевой активностью [2, 3, 4]. Известно, что апоптозные клетки, в противовес погибающим от цито­лиза, осуществляют презентацию онкогенов, что также может способствовать развитию иммунологического ответа, приводящего к их элиминации [5, 6]. В связи с этим в последние годы стратегия активации апоптоза и ингибирова­ние антиапоптозных белков семейства bcl-2 является одной из основных при разработке противовирусных препаратов. Проводя клинико-морфологиче­ское исследование, посвященное механизмам роста глиом, нами были обнару­жены закономерности, которые стали основанием для назначения пациентам с глиальными опухолями противовирусного лечения. Было определено, что опухоли контаминированы ВПГ на 92-93%, что является этиопатогенетическим фактором продуктивного воспаления, характеризующегося Т-лимфоцитарной инфильтрацией. Выявлено также, что глиальные опухоли, протекающие на фоне воспалительного процесса, вызванного ВПГ, имеют различную степень агрессивности опухолевого роста в зависимости от наличия морфологических признаков обострения продуктивного воспаления. Механизм же взаимодей­ствия вирусного генома с опухолевой тканью заключается в том, что конта­минация высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей ВПГ увели­чивает количество антиапоптозного фактора (bcl-2) эндотелиальной клетки в среднем в 3 раза. Количество рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) увеличивается в среднем в 2,5 раза по всем группам опухолей [7].

Значение генома ВПГ для нейроэпителиальных опухолей огромно. С од­ной стороны, он пытается сохранить опухолевую клетку, однако резко повы­шает способность эндотелия к делению во время совместной репликации ге­нетического материала - с другой. В стадийности этого процесса существует последовательность. Результатом этого сложного механизма становится мас­сивный «выброс» вновь образованных сосудов в прилежащие участки глии, а также перенос отдельных эндотелиальных клеток с током крови, в зависи­мости от топографии крупных сосудов, для осуществления кровоснабжения занятого опухолью участка, что проявляется ускорением роста опухоли.

**Цель исследования**

Изучить влияние применения комбинированного противовирусного ле­чения на скорость роста высокозлокачественных глиом и сроки их прогрес­сирования. Задачей исследования являлось увеличение эффективности лече­ния пациентов с глиобластомой.

**Материалы и методы**

Изучены истории болезни 20 пациентов с глиобластомой GIV. Приме­нялись клинический, морфологический, иммуногистохимический методы исследования. Изучались особенности течения и сроки прогрессирования высокозлокачественных глиом.

**Результаты и обсуждение**

Противовирусное лечение проводилось 10 пациентам с глиобластомой, прооперированным в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

После проведения операции по поводу удаления опухоли выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного ма­териала с выявлением антигена ВПП и ВПГ11. При установлении контаминации опухоли ВПГ проводили лечение ацикловиром (10-15 мг/кг массы тела в сут­ки) в комбинации с метродидазолом (1000 мг в сутки) в течение 10-12 дней. Механизм действия метронидазола связан с интеркаляцией ДНК.

В исследовании принимали участие 10 человек (6 женщин, 4 мужчины). Контрольную группу составили также 10 человек (6 женщин, 4 мужчин). Сред­ний возраст в исследуемой группе составил 42,3 (28,6; 51,2) года, в контроль­ной 45,2 (28,9; 54,5) года. Во всех случаях у пациентов исследуемой и контроль­ной групп опухоль удалялась субтотально. Пациенты исследуемой группы получали лечение ацикловиром в комбинации с метронидазолом по вышео­писанной схеме. Проведенный анализ клинических наблюдений показал, что показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) опухоли в исследуе­мой группе в 2,82 раза выше, чем в контрольной, что отображено в табл. 1.

Мы также изучили общую выживаемость в обеих группах пациентов. В зависимости от типа опухоли исследователи выбирают разные промежут­ки времени для оценки общей выживаемости, чаще всего 1 год и 5 лет. При изучении однолетней выживаемости в группе пациентов, получавших про­тивовирусное лечение в комбинации с метронидазолом, данный показатель составил 100%. Для сравнения: показатели однолетней выживаемости при глиобластоме, приведенные специалистами Центрального регистра опухолей

Таблица 1

Анализ клинических наблюдений пациентов с глиобластомой, прошедших курс противовирусной терапии (ПВТ)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Диагноз** | **Пол** | **Возраст (лет)** | **Локали­зация** | **Объем опера­тивного вмеша­тельства** | **ПВТ** | **ВБП, ме­сяцы** |
| Глиобластома  GIV | 6 жен  4 муж | 42,3 (28,6; 51,2) | височно­теменная | субтотальное удаление | + | 17,2 (11,2;  26,3) |
| Глиобластома  GIV (контроль) | 6 жен  4 муж | 45,2  (28,9; 54,5) | височно­теменная | субтотальное удаление | \_ | 6,1 (3,2; 6,5) |

головного мозга США CBTRUS в статистическом докладе за 2004-2007гг., соста­вили 34,6%. Еще более низкие показатели приводятся специалистами швей­царского кантона Цюрих - 17,7%. Таким образом, полученные результаты ком­плексного противовирусного лечения пациентов с глиобластомами показали достоверное улучшение однолетней выживаемости в этой группе.

**Заключение**

Проведенное исследование клинически подтверждает наличие этиологи­ческой связи скорости роста высокозлокачественных глиом с контаминацией этих опухолей вирусом простого герпеса. Таким образом, анализ литературных и собственных данных позволяет сделать вывод о необходимости расширения исследований об онкологических свойствах вирусов при их взаимодействии с раковыми клетками. Некоторые из них имеют целый ряд положительных свойств, направленных на способность повышения уровня апоптоза как фак­тора противостоящего митотической активности. Этот факт позволяет предпо­ложить возможность этиологического подхода при терапии злокачественных опухолей, что является предметом наших дальнейших исследований.

**Литература**

1. Вересов, В.Г. Структурная биология апоптоза. - Минск «Белорусская нау­ка», 2008. - 397 с.
2. Кешелева, В.В. Неадьювантная терапия рака молочной железы с примене­нием онкологического вируса болезни Ньюкастла / В.В. Кешелава [и др.] // Вопросы онкологии. - 2009. - Т. 55, № 4. - С. 433-435.
3. Ahlert, T. Tumor - cell number viability as qualiru and efficacy parameters of autologous virus-modified cancer vaccines with breast or ovarian cancer / T. Ahlert [at al.] // Clin.oncol. - 1997. - Vol. 15, № 4. - P. 1354-1366.
4. Zamarin, D. Oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy: old challenges and newdirections / D. Zamarin, P. Palese // Future Microbiol. - 2012. - Vol. 7(3). - P. 347-367.
5. Lam, K.M. Apoptosis as cause of death in chicken embryos inoculated with Newcastle disease virus / K.M. Lam [at al.] // Microb. Pathog. - 1995; 19(3). - P. 169-174.
6. Ravindra, P.V. Induction of apoptosis in Vero cells by Newcastle disease virus requires viralreplication, de-novo proteinsynthesis and caspase activation / P.V. Ravindra [at al.] // Virus Res. - 2008; 133(2). - P. 285-290.
7. Жукова, Т.В. Клинические и морфологические особенности роста высо­козлокачественных нейроэпителиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса / Т.В. Жукова, А.Ф. Смеянович, М.К. Недзьведь, С.Д. Безубик, А.И. Ахремчук, А.А. Ширинский, С.И. Мельников // Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. - 2013. - № 4. - С. 21-24.

УДК 612.014.461.3:612.014.461.3]-071-08

Титовец Э.П., Смеянович А.Ф., Пархач Л.П., Козич П.В., Босякова Е.В. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Нарушения церебрального водного обмена и возможности их фармакологической коррекции

Резюме

В статье приведен анализ проблемы лекарственной терапии церебраль­ных отеков на основе современных фундаментальных представлений о роли аквапоринов в водном обмене головного мозга и патогенезе церебральных отеков. Аквапорин AQP4 рассматривается в качестве мишени направленного воздействия лекарственных средств с целью предотвращения развития или борьбы с развившимися отеками головного мозга. Применяемые в настоящее время в клинике фармакологические средства могут оказывать влияние на активность AQP4, что необходимо учитывать при проведении комплексной терапии пациентов.

**Введение**

Спектр патологий центральной нервной системы, сопровождающихся це­ребральным отеком, очень широк. Нарушения водного обмена в форме отека могут возникать при различных новообразованиях, кровоизлияниях, гидро­цефалии, сопутствуют черепно-мозговым травмам, инсультам и многим дру­гим патологическим состояниям.

Одним из опасных свойств церебральных отеков является его способ­ность возникать внезапно, причем как в процессе операционного вмеша­тельства, так и в периоперационный период. Некупированный церебральный отек значительно усложняет нейрохирургическое вмешательство, операция становится более травматичной, сопровождается большей кровопотерей, благоприятный исход ее становится проблематичным. Такое патологическое состояние осложняет лечение и угрожает жизни пациента, поэтому требует своевременного вмешательства. Церебральные отеки требуют дифференци­ального подхода и комплексного лечения - как оперативного, так и медика­ментозного. Противоотечная терапия позволяет сохранить жизнь пациентов, определяет в конечном итоге уровень их социальной и физической реабили­тации, качество жизни.

Отек головного мозга и связанные с ним проблемы предупреждения его развития, коррекции нарушений церебрального водного обмена, купиро­вания неврологических последствий продолжают оставаться актуальной и нерешенной задачей нейрохирургии. На протяжении многих лет в медицине сложился целый арсенал лекарственных средств, применяемых для борьбы с отеком головного мозга. Но тем не менее в области коррекции нарушений це­ребрального водного обмена остается достаточно много вопросов и неопре­деленностей, что, в свою очередь, отражается на качестве лечения пациентов [1, 2]. Для повышения эффективности лечения требуется проведение анализа средств фармакологической коррекции нарушений водного обмена головно­го мозга с новых фундаментальных позиций.

Исследователи уделяют пристальное внимание фундаментальному меха­низму водного обмена головного мозга и его нарушений. Важным моментом в понимании механизма развития церебральных отеков являлся отказ от орто­доксальных представлений о преимущественной роли хориоидального спле­тения в водном обмене головного мозга и его нарушений [3, 4].

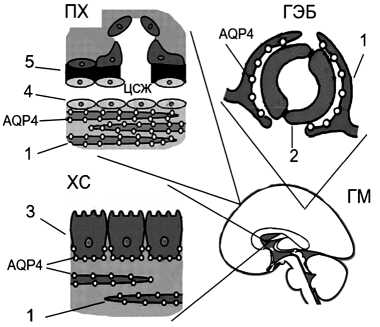
**Цель исследования**

Рассмотрение возможности фармакологической коррекции патологий церебрального водного обмена с позиции современных фундаментальных представлений о водном обмене головного мозга.

**Результаты и обсуждение**

Для понимания механизма церебрального водного обмена и его наруше­ний важным является выяснение роли мембранных водных каналов, аквапо- ринов, обеспечивающих трансмембранный перенос воды. Они широко пред­ставлены в различных пограничных гистоструктурах головного мозга (рис. 1).

Водный канал AQP4 является функционально самым важным водным ка­налом тканей центральной нервной системы. Этот канал относится к орто­доксальным (классическим) аквапоринам, которые осуществляют трансмем­бранный перенос исключительно водных молекул. Аквапорины относятся к множеству обязательных канальных белков, активность которых неразрывно связана с метаболизмом клетки. В наибольшем количестве AQP4 экспресси­руется в головном и спинном мозге на специализированных мембранных до­менах глиальных клеток, прежде всего на концевых астроглиальных ножках, контактирующих с кровеносными сосудами и относящихся к гистоструктурам гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), и на астроцитарных мембранах. Мак­симальная экспрессия AQP4 белка обнаружена в местах контакта астроцитов с эпителиоцитом. Гетеротетрамеры AQP4 собираются в массивы, образующие распространенные двумерные ортогональные структуры [6, 31].



**Рис. 1. Локализация аквапоринов AQP1 и AQP4 в тканях головного мозга**

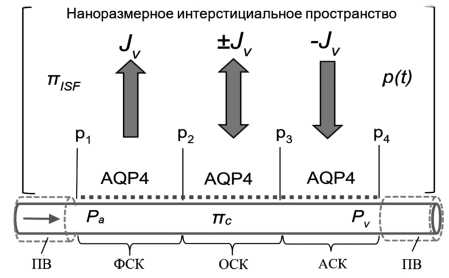
Примечание: ГМ - головной мозг; ГЭБ - гематоэнцефалический барьер: 1 - ножки астроцитов с AQP4 (незаполненные кружки), 2 - клетки эндотелия капилляра; ПХ - Пахионова грануляция с прилегаю­щими гистоструктурами: 4 - мягкая мозговая оболочка, 5 - твердая мозговая оболочка; ЦСЖ - цере­броспинальная жидкость; ХС - хориоидальное сплетение: 3 - клетки эпендимы.

По современным представлениям, главными участниками церебрального водного обмена являются капилляры паренхимы головного мозга, а не хорио­идальное сплетение, как считалось ранее [5].

AQP4 контролирует перенос воды через ГЭБ, морфологическую основу которого составляют эндотелий и базальная мембрана мозговых капилляров, интерстициальные элементы и гликокаликс, а также астроциты нейроглии, охватывающие своими ножками всю поверхность капилляров. Здесь AQP4 выступает в роли звена, обеспечивающего перенос воды между кровью и ин­терстициальным пространством и играет важную роль в развитии патологи­ческих реакций, которые могут проявляться в виде отеков головного мозга [7, 8, 9]. Поэтому водный канал рассматривается как молекулярная мишень направленного воздействия лекарственных средств с целью коррекции нару­шений водного обмена головного мозга [10-12].

Современные представления о фундаментальном механизме водного об­мена головного мозга суммированы на рис. 2.

Совокупность лекарственных средств, применяемых в настоящее время для коррекции нарушений церебрального водного обмена и борьбы с отеком



**Рис. 2. Современное представление механизма водного обмена головного мозга**

Примечания:

ПВ - периваскулярное пространство; ФСК - фильтрующий сегмент капилляра; ОСК - осциллятор- ный сегмент капилляра; ФСК - адсорбирующий сегмент капилляра; Pa - гидростатическое давление на артериальном конце капилляра; Pv - гидростатическое давление на венозном конце капилляра; p (t) - внешнее пульсирующее гидростатическое давление.

Тонкая стрелка показывает направление кровотока в капилляре. Пунктирная линия с AQP4 показы­вает место расположения этого аквапорина в мембранах ножек астроцитов, охватывающих капил­ляр. Три крупные стрелки указывают направление потока жидкости в различных функциональных доменах капилляра. Направление потока воды обозначено символами «Jv», «±Jv», и «-Jv» рядом с соответствующими стрелками. Онкотическое давление в капиллярной плазме и внеклеточной жид­кости обозначены как «пс» и «nISF» соответственно. Изображение схематично и не отражает истинно­го соотношения между диаметром капилляра и его длиной.

головного мозга, сформировалась в основном эмпирически. В этот комплекс входят средства осмотерапии (маннитол, хлорид натрия), диуретики (фуросе­мид, буметанид) и другие препараты с различным механизмом действия (кор­тикостероиды, тестостерон, дексаметазон, пропофол, пироксикам, ацетазола­мид и др.).

В стандартах лечения пациентов с отеками головного мозга, утвержден­ных министерством здравоохранения, лишь перечисляются препараты (как правило, маннит, фуросемид и гипертонический раствор натрия хлорида) без указания режима их введения, учета фазы развития отека, оптимальной ком­бинации препаратов, противопоказаний к совместному применению медика­ментозных средств (Приказ МЗ РБ № 90 от 15.02.2007 г., Приказ МЗ РБ № 1030 от 30.09.2010 г., Приказ МЗ РБ № 200 от 12.08.2004 г.).

Отсутствуют конкретные лечебные рекомендации, базирующиеся на современных научных данных о водном обмене головного мозга. Разра­ботка научно-обоснованных рекомендаций и конкретных схем проведения лекарственной терапии при нарушениях водного обмена головного мозга и церебральных отеках является одной из самых актуальных проблем нейро­хирургии.

Лекарственная стратегия борьбы с нарушениями водного обмена ГМ различной этиологии включает подходы, направленные как на предотвра­щение развития церебральных отеков, так и на удаление избыточной жид­кости в случае развившегося отека. Применяемая при этом осмотерапия обеспечивает градиент осмотического давления между кровью и жидко­стями головного мозга, при котором движение воды направлено из мозга в системный кровоток. С этой же целью применяют диуретики. Успех осмоте­рапии в целом зависит от проницаемости ГЭБ к воде, которую контролирует AQP4.

Как показывают многочисленные исследования, уровень экспрессии и степень поляризации AQP4 в гистоструктурах ГЭБ представляют собой ла­бильные величины, зависящие от многих физиологических факторов. При патологиях наблюдаются значительные изменения активности AQP4 [13, 14]. Фармакологические воздействия на активность и экспрессию AQP4 дают ре­альную возможность направленной регуляции водного обмена ГМ и прони­цаемости ГЭБ.

При лечении пациентов с церебральными отеками различной этиологии применяют также ряд других средств патогенетической и симптоматической терапии.

Клинические представления о механизмах нарушения водного обмена головного мозга, развития церебральных отеков и способах коррекции па­тологических изменений в настоящее время значительно отстают от пред­ставлений, вытекающих из фундаментальных исследований. Используемые ортодоксальные представления о водном обмене головного мозга уже не со­ответствуют современному уровню фундаментального знания [3, 5, 15]. В ин­струкциях к лекарственным средствам не предоставляется информация об их отношении к активности к AQP4 и другим аквапоринам, которая совершенно необходима для осуществления научно-обоснованных терапевтических ме­роприятий.

Способ действия фармакологических препаратов на аквапорины пред­ставляет непосредственный клинический интерес, и его изучению посвящено большое количество исследований. Результаты широко представлены в науч­ной и патентной литературе [16-18]. В табл. 1 приведены данные о действии на активность аквапоринов AQP1 и AQP4 некоторых лекарственных средств, используемых в клинике при лечении пациентов с церебральными отеками и нарушениями водного обмена головного мозга, а также в экспериментальных исследованиях.

Таблица 1

Фармакологические модуляторы активности AQP1 и AQP4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакологический препарат** | **Действие на AQP1** | **Действие на AQP4** | **Литература** |
| Тестостерон | Повышает уровень экспрессии | Повышает уровень экспрессии | [19] |
| Пропофол | Векторный инги­битор | Понижает уровень экспрессии | [20**-**22] |
| Дексаметазон | Повышает уровень экспрессии | Уровень экспрессии различный в разных участках ГМ | [23] |
| Пироксикам | — | Ингибитор | [24] |
| Ацетазоламид (Диакарб) | Ингибитор | Ингибитор | [25, 26] |
| Буметанид | Ингибитор | Ингибитор | [27] |
| AqB013, производное буметанида | Ингибитор | Ингибитор | [28] |
| Фуросемид (Лазикс, Фурон ) | Ингибитор | Ингибитор при проникновении в клетку | [29] |
| Кортикостероиды | Повышают экспрессию AQP1 в капиллярах | — | [30] |

Важно отметить, что модуляторы активности аквапоринов проявляют ингибирующее или активирующее действие на конкретный аквапорин одно­значно и независимо от локализации водного канала. Один и тот же аквапо- рин в разных тканях участвует в разных физиологических функциях. В силу этого повышение или торможение активности конкретного аквапорина вызо­вет различный функциональный ответ на органном уровне.

В связи с этим показательно сравнить, как изменяется водный обмен тка­ней головного мозга и в почках в условиях применения фармакологических модуляторов активности AQP4.

AQP4 экспрессируется в глиальных структурах всего головного мозга. Особенно в большом количестве AQP4 обнаруживается в отростках ножек астроцитов, охватывающих капилляры. Здесь он полимеризуется с образо­ванием распространенных плоских ортогональных структур [31]. Как видно из рис. 1, AQP4 располагается также в пограничных глиальных структурах, где осуществляется водный обмен между паренхимой головного мозга и цере­броспинальной жидкостью. AQP4 головного мозга занимает ключевые пози­ции, определяющие интенсивность водного обмена тканей головного мозга.

Активация или торможение активности этого аквапорина лежит в основе мо­лекулярного механизма регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера и водного обмена головного мозга.

В связи с особенностями результата воздействия медикаментозных средств на активность идентичных аквапоринов в разных органах показате­лен пример петлевых диуретиков - фуросемида, буметанида и его произво­дных. Они широко используются при отеках ГМ и все они ингибиторы AQP1 и AQP4 (табл. 1).

Торможение резорбции воды и возрастание диуреза при введении в орга­низм фуросемида и буметанида связано с их ингибирующим действием на ак­тивность AQP1 в проксимальных канальцах почки. В силу того что фуросемид относительно плохо проникает в клетки, его действие на AQP4 головного моз­га ограничено. Однако при снятии ограничений по проницаемости буметанид ингибирует активность как AQP1, так и AQP4.

С целью оптимизации действия буметанида и фуросемида разработаны способы введения их в клетки для непосредственного воздействия на актив­ность AQP4. Например, синтезированное пролекарство - ацетоксиметильное производное фуросемида в процессе биоконверсии внутри клетки высвобож­дает фуросемид, антагонист AQP4, который и проявляет свое ингибирующее действие.

Известно аналогичное пролекарство и для буметанида - AqB013, который является высокоактивным блокатором AQP1 и AQP4 [16, 28]. Агонист AQP1, со­единение AqF026, является арилсульфонамидным производным фуросемида и обладает способностью активировать перенос воды через AQP1 in vitro и in vivo [29].

Новые представления о молекулярном механизме действия фуросеми­да и буметанида позволяет подойти к проблеме борьбы с отеком головного мозга с научно обоснованных позиций. Фуросемид, буметанид а также их про­изводные, понижающие водную проницаемость ГЭБ, могут быть применены с целью фармакологического прекондиционирования для предотвращения развития отека головного мозга [32].

Ацетазоламид рассматривается как наиболее вероятный кандидат на при­менение в клинике с целью коррекции нарушений водного обмена головного мозга. Будучи специфическим обратимым ингибитором AQP4, он обеспечива­ет возможность тонкой фармакологической регуляции водной проницаемо­сти ГЭБ [25]. Он может быть применен для премедикации при угрозе разви­тия отека ГМ, при предстоящих операциях на ГМ и др. При уже развившемся отеке, когда вопрос стоит об удалении избытка жидкости из тканей головного мозга, от применения ацетазоламида следует воздержаться. Препятствуя от­току воды, ацетазоламид снизит эффективность осмотерапии, будет способ­ствовать персистенции отека и ухудшению неврологического статуса паци­ента. При действии ацетазоламида на AQP4 почек не ожидается каких-либо существенных изменений функции этого органа. Пироксикам, мощный моду­лятор активности AQP4, оказывает выраженный нейропротекторный эффект при локальной ишемии головного мозга [24].

Время наступления эффекта препаратов является важным фактором при проведении лекарственной коррекции нарушений водного обмена ГМ. Быст­родействием обычно отличаются проникающие небольшие молекулы, непо­средственно блокирующие канал аквапорина. Например, действие ацетазо­ламида наступает примерно через 15-20 мин. После их отмены действие этих препаратов также быстро прекращается.

Препараты, воздействующие на генетический аппарат клетки и повыша­ющие или понижающие уровни экспрессии аквапоринов, обычно проявляют свой эффект через несколько часов или суток. Это характерно для кортикосте­роидов. Особенности действия таких фармакологических средств необходи­мо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

**Заключение**

Отеки головного мозга представляют собой проявление универсальной патологической реакции тканей, возникающей в самом широком диапазоне патологий. В условиях замкнутого пространства мозга отеки приводят к по­вышению внутричерепного и перфузионного давления, нарушению цере­брального кровообращения, гипоксии головного мозга и целым каскадам патофизиологических изменений, приводящим к тяжелым неврологическим нарушениям и летальному исходу.

Стадия развития патологии имеет большое значение при разработке те­рапевтической стратегии борьбы с отеками головного мозга с применением фармакологических модуляторов активности AQP4. При угрозе развития це­ребрального отека или перед оперативным вмешательством показано при­менении средств, ингибирующих активность AQP4 и понижающих проница­емость ГЭБ к воде.

При развившемся отеке повышению оттока воды из тканей головного моз­га будет способствовать активация AQP4. В этой фазе развития заболевания применение ингибиторов AQP4 нежелательно. Все эти терапевтические меро­приятия осуществляются в условиях проведения осмотерапии. Собственно, AQP4 индифферентен к действию гиперосмотических средств. Он лишь кон­тролирует объемный поток воды, направление которого определяется гра­диентом осмотического давления. Вещества, повышающие экспрессию AQP4, могут быть потенциальными средствами терапии при патологиях головного мозга.

В клинике, как правило, применяют комплексную терапию, включающую фармакологические препараты патогенетической направленности и сим­птоматические средства. В этой связи необходимо располагать информаци­ей о действии всех без исключения медикаментозных средств на активность AQP4 и принимать эту информацию во внимание при проведении противо- отечной терапии. К сожалению, в настоящее время эта информация еще не поступает в клинику, но она доступна в мировой научной и патентной лите­ратуре [16].

Концепция, согласно которой аквапорины рассматриваются как мишень направленного воздействия лекарственных средств, является весьма плодот­ворной и практически важной. Она не только выдержала испытание време­нем, но и получает свое дальнейшее развитие [17, 18, 33, 34].

**Литература**

1. Novel treatment targets for cerebral edema // K.K. Walcott BP, Simard JM. // Neurotherapeutics Journal. Jan;9(1)2. doi: . - 2012 -V. 9. - P. 65-72.
2. Cerebral oedema: Pathophysiological mechanisms and experimental therapie // B.H. Mahajan S // J Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care. - 2016. - V. 3. - P. Suppl S1:22-8.
3. A new look at cerebrospinal fluid movement // D. Oreskovic, et al. // Fluids and Barriers of the CNS -2014. - V. 11. - P. 1-16.
4. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus? // R.M. Oreskovic D., . Klarica M. // Physiological Reviews - 2016. - V. 96. - P. 1661-2.
5. D. Oreskovic, Rados, M.,Klarica, M. (2016) New Concepts of Cerebrospinal Fluid Physiology and Development of Hydrocephalus. Pediatric Neurosurgery**,** 1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27997915> (last accessed Dec 21).
6. H. Wolburg, Wolburg-Buchholz, K., Fallier-Becker P., Noell S., Mack A.F. 2011. Structure and Functions of Aquaporin-4-Based Orthogonal Arrays of Particles. International review of cell and molecular biology, ed. K. W. JEON, 1-42. New York Academic Press.
7. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation // A.M. Fukuda, et al. // Journal of *Neuroinflammation* - 2012. - V. 9. - P. 279.
8. Mechanisms of Global Cerebral Edema Formation in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // E.G. Hayman, et al. // Neurocritical Care - 2017. - V. 26. - P. 301-310.
9. quaporin-4andbrainedema//M.C.Papadopoulos,etal.//PediatricNephrology- 2007. - V. 22. - P. 778-84.
10. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier // N.J. Abbott, et al. // *Nature* Reviews *Neuroscience* - 2006. - V. 7. - P. 41-53.
11. Титовец Э.П. 2007. Аквапорины человека и животных. Фундаментальные и клинические аспекты. Минск: Издательский дом «Белорусская наука».
12. Церебральный отек и современные направления его лечения // Смеяно- вич А.Ф., Титовец Э.П. // Весц Нацыянальнай акадэмп навук Беларусь Се- рыя медыцынсмх навук. - 2011. - V. 1. - P. 84-94.
13. Pathophysiological roles of aquaporin-4 in CNS disease // D.S. Frydenlund // Dissertation. - 2011. - V. - P. 1-65.
14. Loss of astrocyte polarization upon transient focal brain ischemia as a possible mechanism to counteract early edema formation // E. Steiner, et al. // Glia. - 2012. - V. 60. - P. 1646-59.
15. Титовец Э.П. , Пархач Л.П. 2014. Новый концептуальный подход к рассмо­трению водного обмена головного мозга, церебрального отека, гипоксии и ишемии In Молекулярные, мембранные и клеточные основы функциони­рования биосистем, С.339-341. Минск.
16. Aquaporin modulators: a patent review (2010-2015) // G. Soveral, et al. // *Expert Opinion* on Therapeutic *Patents* - 2017. - V. 27. - P. 49-62.
17. Aquaporin-Targeted Therapeutics: State-of-the-Field // L. Tradtrantip, et al. // Advances in Experimental *Medicine* and *Biology* - 2017. - V. 969. - P. 239-250.
18. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders // A.S. Verkman, et al. // Expert Opinion on Therapeutic Targets - 2017. - V. 21. - P. 1161-1170.
19. Testosterone up-regulates aquaporin-4 expression in cultured astrocytes // F. Gu, et al. // Journal of *Neuroscience* Research - 2003. - V. 72. - P. 709-15.
20. Transmembrane water influx via aquaporin-1 is inhibited by barbiturates and propofol in red blood cells // J. Voigtlaender, et al. // *Naunyn*-*Schmiedeberg’s* Archives of *Pharmacology* - 2002. - V. 366. - P. 209-17.
21. Propofol Administration Modulates AQP-4 Expression and Brain Edema After Traumatic Brain Injury // Z. Ding, Zhang, J., Xu, J., Sheng, G.,Huang, G. // *Cell Biochemistry* and *Biophysics* - 2013. - V. 67. - P. 615.
22. Propofol pretreatment attenuates aquaporin-4 over-expression and alleviates cerebral edema after transient focal brain ischemia reperfusion in rats // Y.Y. Zheng, et al. // *Anesthesia* & Analgesia - 2008. - V. 107. - P. 2009-16.
23. Dexamethasone treatment modulates aquaporin-4 expression after intracerebral hemorrhage in rats // Y.T. Gu, et al. // *Neuroscience Letters* - 2007. - V. 413. - P. 126-31.
24. Aquaporin-4 inhibition mediates piroxicam-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rodents // P. Bhattacharya, et al. // PLoS One. - 2013. - V. 8. - P. e73481.
25. Acetazolamide reversibly inhibits water conduction by aquaporin-4 // Y. Tanimura, et al. // Journal of Structural *Biology* - 2009. - V. 166. - P. 16-21.
26. Acetazolamide inhibits osmotic water permeability by interaction with aquaporin-1 // J. Gao, Wang, X.,Chang, Y.,Zhang, J.,Song, Q.,Yu, H.,Li, X. // *Analytical Biochemistry* - 2006. - V. 350. - P. 165-70.
27. Inhibition of aquaporin-1 and aquaporin-4 water permeability by a derivative of the loop diuretic bumetanide acting at an internal pore-occluding binding site // E. Migliati, et al. // Molecular *Pharmacology - 2009. -* V. 76. - P. 105-12.
28. Pharmacological blockade of aquaporin-1 water channel by AqB013 restricts migration and invasiveness of colon cancer cells and prevents endothelial tube formation in vitro // H.S. Dorward, et al. // *Journal* of Experimental and *Clinical Cancer Research* - 2016. - V. 35. - P. 36.
29. AqF026 is a pharmacologic agonist of the water channel aquaporin-1 // A.J. Yool, et al. // Journal of the American Society of Nephrology - 2013. - V. 24. - P. 1045-52.
30. Corticosteroids Induce Expression of Aquaporin-1 and Increase Transcellular Water Transport in Rat Peritoneum // M.S. Stoenoiu // Journal of the American Society of Nephrology. - 2003. - V. 14. - P. 555-565.
31. Aquaporin-4 dynamics in orthogonal arrays in live cells visualized by quantum dot single particle tracking // J.M. Crane, et al. // *Molecular Biology* of the *Cell* - 2008. - V. 19. - P. 3369-78.
32. 32 Linking binge alcohol-induced neurodamage to brain edema and potential aquaporin-4 upregulation: evidence in rat organotypic brain slice cultures and in vivo // K. Sripathirathan, et al. // *Journal of Neurotrauma* - 2009. - V. 26. - P. 261-73.
33. Roles for novel pharmacological blockers of aquaporins in the treatment of brain oedema and cancer // A.J. Yool, Elizabeth A. Brown and Gary A. Flynn // Proceedings of the Australian Physiological Society -2009. - V. 40. - P. 71-78
34. Potential utility of aquaporin modulators for therapy of brain disorders // M.C. Papadopoulos, et al. // Progress in *Brain Research* - 2008. - V. 170. - P. 589-601.

Талабаев М.В., Венегас К.Ф., Ставбуник С.В.

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

Spina bifida occulta: патофизиология, диагностика, клинические проявления

Введение

Spina bifida occulta (SBO), или закрытое расщепление дуг позвонков, - врожденный порок развития позвоночника, который характеризуется дефек­том в позвонках, сохранным спинным мозгом (СМ) и нервными корешками и отсутствием явного дефекта в области кожных покровов спины. Согласно эпидемиологическим исследованиям, около 20-30% людей имеют данную особенность строения позвоночника, что указывает на ее высокую распро­страненность [32]. Сам по себе костный дефект дужечно-остистого комплекса в лечении не нуждается. Многие пациенты узнают о SBO лишь после рентге­нографии, КТ- либо МРТ-исследований, выполненных по другим причинам. Эта особенность строения нередко сочетается с другими пороками развития спинного мозга и окружающих его тканей, которые приводят к патологиче­ской фиксации СМ с соответствующей неврологической симптоматикой и в большинстве случаев требуют своевременного нейрохирургического лече­ния. Истинную частоту встречаемости SBO оценить трудно, так как многие па­циенты не имеют каких-либо симптомов.

**Этиология SBO**

Первые сообщения о Spina bifida были сделаны в 1641 году Nicholas Tulp, который сообщил о шести наблюдениях данного порока развития. Закры­тая форма порока впервые была описана Р. Вирховым в 1875 году. В конце XVIII - начале IXX веков была сформирована группа исследователей, которые изучали данную проблему и сообщали о новых случаях заболевания: von Recklinghausen, Denuce, Hesse, Sternberg. До 1915 года было сообщено о 85 выявленных случаях SBO [4]. Позже, после появления рентгенологических методов диагностики, обратили внимание, что порок является достаточно распространенным. Последующие работы объясняли и указывали, что при­чиной является нарушение эмбрионального развития. Ранние теории при­чинно-следственных связей при SBO были весьма интересными. Lebedeff в 1881 году высказывал предположение, что поражение было вызвано из­гибанием эмбриона в утробе матери. Эта теория была поддержана Ernst в 1909 году. Von Recklinghausen в 1886 году считал, что дефект является резуль­татом неполного развития мезодермальной ткани. Frasier в 1918 году полагал, что увеличение давления спинномозговой жидкости вызывает затруднение абсорбции и является причинным механизмом развития порока. Sachs в 1934 году предположил, что гиперактивность хороидальных сплетений у пло­да может быть его причиной [4].

Пороки развития являются результатом тератогенного процесса, который вызывает нарушение закрытия и дифференцировки эмбриональной нервной трубки. Дефекты формируются между 17-м и 30-м днем гестации, в то время, когда женщина может и не знать о том, что беременна [10]. Наибольшая встре­чаемость отмечена в странах с низким уровнем дохода [12]. Точная причина формирования Spina bifida неизвестна. В то же время существуют определен­ные факторы риска развития данной патологии. Прежде всего, генетический дефект, унаследованный от одного из родителей. Если в семье родителей или ближайших родственников встречались случаи рождения детей с пороками нервной трубки, то вероятность рождения ребенка с аналогичным дефектом возрастает до 2-5%. Это же относится к рождению второго ребенка, если пер­вый родился с подобным пороком (риск составляет около 5%), риск рождения третьего увеличивается до 10% [13, 14, 15].

Хромосомные аномалии при SBO, по данным ряда исследователей, вы­являются в 2,4-16,3% случаев. Нередко порок входит в состав различных ге­нетических синдромов (трисомия по 13-й, 18-й парам хромосом). Ряд работ указывает на обнаружение мутаций генов VANGL1 и VANGL2. Описан полимор­физм в генах, участвующих в синтезе цикла метионин/гомоцистеин. В работах итальянских ученых Guttormsen A.B., Ueland P. Nesthus описано исследование, в котором проанализировано 40 детей с врожденным дефектом нервной трубки и выявившее, что генотип 677С в гомозиготном состоянии (C/С) при­водит к двукратному увеличению вероятности развития SBO. В свою очередь, мутантная гомозигота Т/Т соответствует десятикратному снижению риска. По результатам работ, проведенных в Норвегии, было отмечено, что при наличии у матери гомозиготной формы 677Т в 10 раз повышается риск гипергомоци- стеинемии со снижением уровня фолиевой кислоты и витамина В12, дефицит которых также является способствующим фактором для развития Spina bifida [7, 8, 9, 12].

Еще одной немаловажной причиной является дефицит фолиевой кис­лоты. Исследования, проведенные в 1980-е годы, показали необходимость употребления фолиевой кислоты во время беременности в качестве эффек­тивного средства первичной профилактики [16]. В 1992 году Служба обще­ственного здравоохранения США рекомендовала прием фолиевой кислоты в дозе 400 мкг в сутки для всех женщин во время беременности. В 1998 году в Соединенных Штатах вступил в силу закон, согласно которому необходимо увеличить прием фолиевой кислоты у женщин репродуктивного возраста до 100 мкг/сут. [16, 17]. В настоящее время Центры США по контролю и профи­лактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) также реко­мендуют 400 мкг/сут. Важную роль в формировании пороков развития играют некоторые тератогенные препараты, принимаемые женщиной во время бе­ременности. Так, доказано, что противоэпилептические средства (например, вальпроевая кислота и карбамазепин), ингибирующие метаболизм фолиевой кислоты, увеличивают относительный риск развития патологии [2].

Интерес клиницистов к SBO в первую очередь связан не с частотой встре­чаемости, а с тем, что она нередко сочетается с другими пороками развития позвоночника и спинного мозга, которые сопровождаются патологической фиксацией спинного мозга (ФСМ) и являются причиной прогрессирующих не­врологических, урологических, а также ортопедических нарушений:

1. расщепление спинного мозга (диастематомиелия, дипломиелия);
2. липома;
3. липома конечной нити;
4. утолщенная конечная нить;
5. дермальный синус;
6. сочетание нескольких пороков.

Под синдромом ФСМ понимают состояние, проявляющееся аномально низким расположением конуса СМ (ниже тела L2 позвонка) чаще всего в ре­зультате врожденной патологии и сопровождающееся неврологической, уро­логической или ортопедической симптоматикой.

ФСМ может быть связан с короткой и/или утолщенной конечной нитью, липомой спинного мозга, диастематомиелией и т. п., которые приводят к низ­кой фиксации дистальных отделов СМ. Утолщение конечной нити более 2 мм и расположение конуса СМ ниже уровня L2 являются рентгенологическими критериями диагностики. У людей с ФСМ в покое и при движениях происхо­дит натяжение дистальных отделов СМ ниже уровня Th12-L1 позвонков, что соответствует уровню расположения нижних зубовидных связок. С этим же связано и то, что неврологические нарушения не развиваются в сегментах выше Th12-L1.

**Патофизиология ФСМ**

Патофизиология ФСМ была детально изучена на животных моделях. Экс­периментальные исследования показали снижение уровня цитохрома а и a3, расположенных в митохондриях и участвующих в аэробной дыхательной цепи переноса электронов при уменьшении оксигенации крови или сниже­нии артериального давления [38, 42]. В опытах, проводимых на животных (грызуны и кошки) с подвешиванием небольших грузов к СМ, установлено, что при увеличении массы подвешиваемого груза уровень цитохрома а и а3 в СМ снижался, из чего сделали выводы, что существует зависимость между фактом натяжения спинного мозга, уровнем расположения конуса при ФСМ и окислительным метаболизмом. Нарушение окислительного метаболизма, во время которого вырабатывается большое количество энергии в виде АТФ, необходимой клеткам нервной системы для поддержания своих функций (трансмембранного ионного градиента, передача электрических сигналов и др.), приводит к повреждению и даже гибели клеток [38, 41]. Изменения уров­ня цитохромов оказались обратимыми при восстановлении показателей ок­сигенации и давления [39].

Фиксация и избыточное натяжение СМ даже в покое, т. е. без движения в позвоночнике, нарушает его нормальный рост и физиологию, страдают ко­решки СМ и сосуды. Повторное сгибание и разгибание позвоночника вызыва­ют дополнительное натяжение и ишемию фиксированного участка. Очевидно, что тракция СМ нарастает с ростом позвоночника у детей, что может служить объяснением нарастания неврологической симптоматики со временем. Наи­большему повреждению подвергается серое вещество СМ, в котором рас­положено до 90% митохондрий. Артерии и вены, участвующие в кровоснаб­жении спинного мозга, уменьшаются в диаметре, что усугубляет нарушение окислительного метаболизма и энергетическое «голодание» клеток вплоть до их гибели [37, 38, 39, 40].

**Диагностика**

Обзорные рентгенограммы позвоночника (чаще пояснично-крестцового отдела) могут выявить лишь костные аномалии и в большинстве случаев пока­зывают расщепление дужек и/или сегментирование тел позвонков. Современ­ным стандартом диагностики является МР-исследование, во время которого выявляется ненормально низко расположенный конус СМ и другие признаки порока в зависимости от его вида. Всем пациентам в процессе наблюдения и перед операцией необходимо провести урологическое обследование для исключения возможных нарушений функции тазовых органов [11].

**Клиника**

Синдром фиксированного спинного мозга - патология, для которой ха­рактерно прогрессирующее неврологическое ухудшение [29, 34, 35]. Счита­ется, что клинические симптомы вызваны дисфункцией нейронов из-за их натяжения, которое происходит между каудальным концом спинного мозга и самой нижней парой зубчатых связок, расположенных на уровне Th12-L1 позвонков [32]. Развитие неврологических нарушений имеет достаточно строгую последовательность. Первой, как правило, развивается дисфунк­ция тазовых органов, т. к. соответствующие корешки расположены наибо­лее близко к месту фиксации, и метаболические нарушения начинаются именно в них. Затем появляются чувствительные нарушения, нередко вме­сте с моторными и деформацией стоп. Клинические проявления по часто­те встречаемости: кожные признаки порока встречаются у 54% пациентов, из них гипертрихоз у 22% пациентов, а при диастематомиелии его частота достигает 80%; подкожная липома (без распространения в спинномозговой канал) - в 15%; нарушение походки со слабостью нижних конечностей до 93% случаев. Разные (гемангиоматозное окрашивание, дермальный синус, множественные проявления) - 17%. Также может быть видимая мышечная атрофия, короткие конечности, деформации голеностопного сустава - 63%, чувствительные нарушения - 70%, нарушения со стороны мочевого пузы­ря - 40%, нарушения со стороны мочевого пузыря как единственный сим­птом - 4%, боль в спине, ноге, стопе - 37%. Сколиоз или кифоз в 29%, расще­пление дужек позвонков (поясничное или крестцовое) - 98% случаев [11, 18, 26, 27, 28].

ФСМ может не диагностироваться до взрослого возраста ввиду отсутствия симптоматики. Но позже появляются вышеописанные жалобы. Задержка по­явления симптомов связана со степенью деформации и натяжения спинного мозга, которые могут быть усугублены, например, во время занятий спортом или во время беременности. ФСМ может развиваться после травмы СМ с нару­шением ликвирооттока по центральному каналу с развитием сирингомиелии [29]. При хирургическом лечении синдрома ФСМ, независимо от его этиоло­гии, применяется интраоперационная стимуляционная электромиография нервных корешков с регистрацией ответа на раздражение, что позволяет точ­но идентифицировать терминальную нить и функционально активные нерв­ные корешки [34].

Хирургическое лечение ФСМ достаточно эффективно. Показания к профи­лактическому лечению бессимптомной ФСМ четко не установлены и зависят отчасти от типа врожденной аномалии [32]. Все пациенты с пороками разви­тия каудального отдела позвоночника и спинного мозга до и после хирургиче­ской коррекции должны быть отнесены в группу риска по развитию синдрома ФСМ [36].

Диастематомиелия относится к числу редких, но наиболее тяжелых ано­малий развития позвоночника и спинного мозга и проявляется в виде ча­стичного, а иногда полного расщепления одного или нескольких сегментов спинного мозга [5]. Впервые термин «расщепление спинного мозга» был пред­ложен Pang и Dias в 1992 году. Pang впервые указал на 2 формы расщепления спинного мозга [32]. В результате развития порока происходит формирование раздвоенного спинного мозга, симметричной или асимметричной формы. Ка­ждая половина имеет центральный канал, как правило, по одному вентраль­ному и дорсальному корешку, идущим к соответствующему межпозвонковому отверстию. При наличии двух пар вентральных и дорсальных корешков речь идет о полном удвоении спинного мозга - дипломиелии. Существуют различ­ные теории патогенеза, но большинство исследователей считает, что причи­ной является раннее нарушение слияния хордальных зачатков в одну хорду в течение третьей недели беременности [32]. Патология чаще встречается у лиц женского пола (3,5:1) [7]. В зависимости от степени расщепления диасте- матомиелию подразделяют на два типа: тип I - спинной мозг разделен костной перегородкой на две не всегда равные половины, каждая из которых распо­ложена в «собственном» дуральном «мешке» (75% от всех случаев диастемато- миелии), и тип II - разделение спинного мозга фиброзной перегородкой (25%) [6, 44]. Патогномоничным симптомом диастематомиелии при ультразвуковом исследовании плода является обнаружение фиброзного, хрящевого или кост­ного тяжа в проекции спинномозгового канала, чаще в нижнегрудном или по­ясничном отделах позвоночника [5].

В изолированном виде диастематомиелия встречается крайне редко. По данным S. Hilal и соавт., из 34 наблюдаемых ими случаев только у одного пациента порок носил изолированный характер [8]. У многих детей с расще­пленным спинным мозгом при рождении симптомы не выявляются. У 50% пациентов может иметь место гипертрихоз, у 75% - дисфункция мочевыво­дящих путей [32]. Чаще всего патология сочетается с пороками осевого ске­лета, конечностей и кожи. По данным Э.В. Ульриха [9], все наблюдаемые им случаи диастематомиелии в 100% случаев сочетались с пороками развития осевого скелета, такими как незаращение дуг позвонков, нарушение форми­рования тел позвонков, нередко уже в раннем детстве начинает развиваться сколиоз. К ультразвуковым маркерам пренатальной диагностики диастема- томиелии из перечисленной сочетанной патологии могут быть отнесены пороки развития дуг и тел позвонков. Выявление у плода spina bifida или спинномозговой грыжи должно нацелить врача на более детальное иссле­дование спинного мозга. Так, целенаправленные патологоанатомические исследования, выполненные Э.В. Ульрихом и Н.В. Воронцовой, выявили, что среди детей со spina bifida, умерших по разным причинам, 15% имели диа- стематомиелию [5].

Среди всех спинальных дизрафий липоменингоцеле, или липомы спинно­го мозга, встречаются наиболее часто и составляют 8-25%. Agopian et al. уста­новил, что у 14,4% детей со spina bifida имелись люмбосакральные липомы. Более 50% пациентов с данным пороком имеют ту или иную кожную аномалию в пояснично-крестцовой области. Чаще всего это гипертрихоз, дермальный синус, капиллярная гемангиома или рудиментарные кожные придатки [33]. Chapman и Davis первыми описали классификацию липомиеломенингоцеле по расположению относительно спинного мозга и тем самым создали основа­ние для систематизации спинальных липом: 1) дорсальная, 2) каудальная или терминальная, 3) дорсокаудальная (переходный тип). А с недавних пор выде­ляют также четвертый тип липомы - хаотическая [30, 31].

Дорсальная липома формируется в дорсальных отделах нижней части ко­нуса спинного мозга, обычно на уровне поясничной и пояснично-крестцовой области. Спинальные корешки выходят из спинного мозга чуть ниже зоны, где липома, твердая мозговая оболочка, и спинной мозг соединяются друг с дру­гом. Данный тип липомы является более благоприятным для хирургического лечения [30]. Располагаясь ниже конского хвоста, интрадуральная жировая «опухоль» также носит название липомы конского хвоста. В дополнение к тому, что конус СМ расположен ненормально низко, он срединно расщеплен по задней поверхности, обычно на том же уровне, где имеет место расщепле­ние дужек позвонков. Этот дорсальный миелошизис может распространяться вверх под интактными дужками [11].

Каудальная, или терминальная, липома начинается непосредственно от спинномозгового конуса или терминальной нити и продолжается через кон­ский хвост, где она смешивается с корешками спинного мозга. Располагается в значительной степени или полностью интрадурально. При данном типе хи­рургическое лечение сопряжено с более высоким риском повреждения ко­решков СМ [30, 33].

Дорсокаудальная липома (переходной тип) - это сочетание элементов каудального и дорсального типов. Возможны различные сочетания взаимоот­ношений структур. Патологический спинной мозг располагается дистальнее образовавшейся липомы. Изначально задние корешки могут быть разделены, но каудальнее будут переплетаться в липоме. Часто присутствует асимме­тричное прикрепление к спинному мозгу [33].

Хаотическая липома (смешанная липома). Наиболее сложная для нейро­хирургического лечения форма. Не соответствует критериям других липом. Охватывает нервную ткань и нервные корешки с нескольких сторон.

Более чем в 56% случаев липома у детей проявлялась в виде объемного образования в мягких тканях пояснично-крестцовой или ягодичной области, в 32% случаев - нарушением мочеиспускания, в 10% случаев - деформациями стопы, парезом или болями в ногах [11]. Большинство липом дают симптома­тику ФСМ, но некоторые с рождения протекают бессимптомно. Развитие кли­ники ФСМ нельзя предсказать. Было установлено, что, несмотря на профилак­тическое лечение у бессимптомных пациентов, неврологические симптомы сохранялись почти у 60% пациентов через 12 лет. Следствием стало предпо­ложение, что развитие симптомов определяется не только наличием липомы, но и миелодисплазией, на которую не может повлиять хирургическое лечение [32]. Практически все пациенты имеют кожные стигмы, которые сочетаются с расщеплением позвоночника: подкожные жировые комки (расположенные по средней линии и обычно распространяющиеся асимметрично в одну сто­рону) с/или без ямочек, сосудистые пятна, участки гипертрихоза, дермальный синус или кожные подвески. Около половины пациентов могут иметь нор­мальный неврологический статус, имея только кожные проявления. Наиболее частым неврологическим нарушением является снижение чувствительности в сакральных дерматомах.

Липома конечной нити представляет собой тип пояснично-крестцовой липомы, при которой жир распределяется в пределах только конечной нити [19]. В некоторых случаях липома конечной нити ассоциируется с ФСМ [18, 24, 25]. С увеличением доступности использования методов визуализации, в первую очередь МРТ, наблюдается увеличение частоты ее диагностики. Пато­логоанатомические исследования показали встречаемость ее в 4-6% случаев [20]. При МРТ данная особенность была диагностирована у 0,24-4% обследо­ванных [21, 22, 23]. Последние литературные данные говорят о том, что хирур­гическое лечение может быть предложено только в случаях липомы конечной нити в сочетании с низким расположением конуса спинного мозга и невроло­гической симптоматикой [32]. Так, Michael J. Cools и соавт. изучили клиниче­скую симптоматику и результат МРТ-исследования у 436 пациентов с липомой конечной нити, среди которых было 282 взрослых и 154 детей. При МРТ низкое расположение конуса СМ чаще диагностировано у детей (p<0,001). Симптомы, связанные с ФСМ, выявлены только у 22 (5%), из них 15 были дети. Наиболее частыми симптомами являлись: урологические нарушения (59%), боль в спине (32%), болезненность в нижних конечностях (32%). И другие исследования на эту тему подтверждают вывод о том, что липома конечной нити является до­статочно часто встречающейся особенностью строения и в большинстве слу­чаев не имеет клинических проявлений. Кандидатами для хирургии являются пациенты с низким расположением конуса и убедительной связью между сим­птомами и ФСМ [43].

Дермальный синус (ДС) - тракт, выстланный эпителием, начинающийся на кожной поверхности и идущий к твердой мозговой оболочке, спинному мозгу или арахноидальной оболочке СМ. Обычно располагается на любом из концов нервной трубки: ростральном или каудальном. Наиболее частая ло­кализация - пояснично-крестцовая. Вероятно, возникает в результате нару­шения разделения кожной эктодермы с нервной эктодермой в период закры­тия нервной бороздки. Внешне может проявляться в виде ямочки или синуса с/или без волос вокруг, обычно близко к средней линии, с внешним отверсти­ем порядка 1-2 мм. Окружающая кожа может быть не изменена или несколько пигментирована [11]. Так как стенки ДС покрыты кожным эпителием, который постоянно обновляется, могут образовываться эпидермоидные кисты как в мягких тканях, так и в полости дурального мешка, вызывая компрессию нерв­ных структур с соответствующей клинической симптоматикой [32].

**Диагностика**

ДС нельзя зондировать или контрастировать, т. к. этим можно спрово­цировать инфекцию или вызвать асептический менингит. Обследование на­правлено на выявление нарушений функций сфинктеров (анального и мо­чеиспускательного), пояснично-крестцовых рефлексов, чувствительности и движений нижних конечностей. При подозрении на ДС следует произвести МРТ. На сагиттальных изображениях можно увидеть ход и место его фиксации. В случае МРТ-верификации ДС подлежит хирургическому удалению. Результа­ты лечения после интрадуральной инфекции всегда хуже, чем произведенно­го до инфицирования. Операция может быть осуществлена в течение недели после постановки диагноза. Синусы, которые заканчиваются на верхушке коп­чика, редко проникают через ТМО. Их можно наблюдать.

Заключение

SBO является довольно часто встречаемой особенностью развития по­звоночника, которая может сочетаться с другими пороками развития как осевого скелета, так и спинного мозга с развитием синдрома ФСМ, который в большинстве случаев требует нейрохирургической коррекции. Стандартом диагностики патологии является МРТ с последующей консультацией нейрохи­рурга, уролога и ортопеда. Дермальный синус требует нейрохирургического лечения во всех случаях в ближайшие сроки после его диагностики в связи с риском развития менингита.

**Литература**

1. Spina Bifida Resource Center [Electronic resource]. [электронный ресурс] - Режим доступа: <http://www.spinabifida.net>.
2. Epidemiology of Spina Bifida Occulta and Tethered Cord Syndrome in Children [электронный ресурс] - Режим доступа: <https://www.ispn.guide>.
3. Eubanks J.D. Prevalence of sacral spina bifida occulta and its relationship to age, sex, race, and the sacral table angle: an anatomic, osteologic study of three thousand one hundred specimens / Eubanks J.D., Cheruvu V.K. // Spine (Phila Pa 1976). - 2009. - 34 (15). - P. 1539-1543.
4. Fraclin Jelsma. Painful spina bifida occulta with review of the literature / Fraclin Jelsma, E.J. Ploetner E.J. // Journal of Neurosurgery. - 1953. - Vol. 10 (1). - P. 19-27.
5. Никитин, С.В. Диастематомиелия как сочетанный порок развития позво­ночника // Пренатальная диагностика. 2008. № 4. Т. 7. С. 301-304.
6. Нейрорентгенология детского возраста / Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронина И.Н. - Москва: Антидор, 2001. - С. 383-384.
7. Детская неврология и нейрохирургия / Ческилл С., Мерлин А. - М.: Анти- дор, 1996. - С. 72.
8. Hilal S. K. Diastemtomyelia in Children / Hilal S.K., Marton D., Pollack E. // Radiology. - Vol.112. - P. 609-612.
9. Аномалии позвоночника у детей / Ульрих Э. В. - СПб.: СОТИС, 1995. - С. 252-256
10. Spina Bifida [электронный ресурс] - Режим доступа: <http://emedicine>.

medscape.com/article/311113-overview#a3

1. Гринберг, М.С. Нейрохирургия / М.С. Гринберг; пер. с англ. - Москва : Мед пресс-нформ, 2010. - 1008 с.
2. Centers for Disease Control and Prevention. (1989) / Current Trends Economic Burden of Spina Bifida // United States, 1980-1990. - Vol. 38 (15). - P. 264-267.
3. Kanit H. Chromosomal abnormalities in fetuses with ultrasonographically detected neural tube defects / Kanit H. Ozkan A.A., Oner S.R., Ispahi C., Endrikat J.S., Ertan K. // Clin. Dysmorphol. - 2012. - Vol. 20 (4). - P. 190-193.
4. Kennedy D. Prenatally diagnosed neural tube defects: ultra-sound, chromosome, and autopsy or postnatal. findings in 212 cases / Kennedy D., Chitayat D., Winsor E.J., Silver M., Toi A. // Am. J. Med. Genet. - 1998. - Vol. 77 (6). - P. 317-321.
5. Guttormsen A. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (>or=40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. / Guttormsen A.B., Ueland P., Nesthus I., Nygardo, Scheede O. J. // The Journal of clinical Investigation. - 1996. - Vol. 98(9). - P. 2174-2183.
6. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate- United States, 1995-1996 and 1999-2000 / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2004. - Vol. 53 (17). - P. 362-365.
7. Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida - United States, 1995-2005 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC*) //* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2009. - Vol. 57(53). - P. 1409-13.
8. Hoffman H. J. The tethered spinal cord: its protean manifestations, diagnosis and surgical correction / Hoffman H.J., Hendrick E.B., Humphreys R.P. // Childs Brain. - 1976. - Vol. 2 (3). - P. 145-155.
9. Finn M. A. Spinal lipomas: clinical spectrum, embryology, and treatment / Finn M.A., Walker M.L. // Neurosurg Focus. - 2007. - Vol. 23 (2).
10. Emery J. L. Lipomas of the cauda equina and other fatty tumours related to neurospinal dysraphism // Emery J.L. Lipomas, Lendon R.G. - Dev Med Child Neurol Suppl. - 1969. - Vol. 20. - P. 62-70.
11. Al-Omari M.H. Isolated lipoma of filum terminale in adults: MRI findings and clinical correlation / Al-Omari M.H., Eloqayli H.M., Qudseih H.M., Al-Shinag M.K. - J Med Imaging Radiat Oncol. - 2011. - Vol. 55. - P. 286-290.
12. Brown E. Prevalence of incidental intraspinal lipoma of the lumbosacral spine as determined by MRI / ) Brown E., Matthes J.C., Bazan C. 3rd., Jinkins J.R. // Spine (Phila Pa 1976) . - 1994. - Vol. 19. - P. 833-836.
13. Uchino A. Thickened fatty filum terminale: MR imaging / Uchino A. Mori T., Ohno M. // Neuroradiology. - 1991. - Vol.33. - P. 331-333.
14. Hoffman H. J. The tethered spinal cord: its protean manifestations, diagnosis and surgical correction / Hoffman H.J., Hendrick E.B., Humphreys R.P. // Childs Brain. - 1976. - Vol. 2. - P. 145-155.
15. La Marca F. Spinal lipomas in children: outcome of 270 procedures / Grant J.A., Tomita T., McLone D.G. // Pediatr Neurosurg. -1997. - Vol. 26 (8). - P. 16.
16. Metcalfe P.D. Treatment of the occult tethered spinal cord for neuropathic bladder: results of sectioning the filum terminale / Metcalfe P.D., Luerssen T.G., King S.J., Kaefer M., Meldrum K.K., Cain M.P., [et al] // J Urol. - 2006. - Vol. 176. - P. 1826-1830.
17. Pierre-Kahn A Congenital lumbosacral lipomas / Pierre-Kahn A , Zerah M , Renier D , Cinalli G , Sainte-Rose C , Lellouch-Tubiana A , [et al] // Childs Nerv Syst. - 1997. - Vol .13 .- P. 298-335.
18. Yamada S. Pathophysiology of tethered cord syndrome and similar complex disorders / Yamada S., Won D.J,, Pezeshkpour G., Yamada B.S., Yamada S.M., Siddiqi J., [et al] // Neurosurg Focus. - 2007. - Vol. 23(2).
19. Tethered Spinal Cord Syndrome Information Page [электронный ресурс] - Ре­жим доступа: <https://www.ninds.nih.gov>.
20. Chapman P.H. Congenital intraspinal lipomas: Anatomic considerations and surgical treatment / Chapman P.H. // Childs Brain. - 1982. - Vol. 9. - P. 37-47.
21. Pang D. Long-term outcome of total and near-total resection of spinal cord lipomas and radical reconstruction of the neural placode, part I: anatomy, embryology, and surgical technique / Pang D., Zovickian J., Oviedo A. // Neurosurgery. - 2009. - Vol. 65 (3) . - P. 511-528.
22. Lumenta H. Nejrohirurgiya. Evropejskoe rukovodstvo: v 2 tomah. [Neurosurgery: European leadership: 2 parts]. Moscow: Izdatel’stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znanij. (in Russian)
23. Суфианов, А.А. Люмбосакральная липома / Суфианов А.А., Гизатуллин М.Р. - М.: Издательство РАМН, 2013. - 136 с.
24. Способ лечения синдрома фиксированного спинного мозга / Еликбаев Г.М. // Журнал Паллиативная медицина и реабилитация. - 2008. - № 3. - С. 26-28.
25. Воронов В.Г. Пороки развития спинного мозга и позвоночника у детей (страницы истории, клиника, диагностика, лечение) / В.Г. Воронов. - Санкт-Петербург, 2002. - С. 302-322.
26. Синдром фиксированного спинного мозга при дизрафиях каудального отдела позвоночника и спинного мозга у детей. - Сырчин, Эдуард Федо­рович Киров 2005 год, автореферат, диссертация-кировская государствен­ная медиц академия. С. 247.
27. Jobsis F.F. Intracellular redox changes in functioning cerebral cortex. I. Metabolic effects of epileptiform activity / Jobsis F.F., O’Connor M., Vitale A., [et al] // J Neurophysiol. - 1971. - Vol. 34. - P. 735-749.
28. Rosenthal M. Oxidative metabolism, extracellular potassium and sustained potential shift in cat spinal cord in situ / Rosenthal M., LaManna J., Yamada S., [et al] // Brain Res. - 1979. - Vol. 162. - P. 113-127.
29. Yamada S. Pathophysiology of «tethered cord syndrome» / Yamada S., Zinke D.E., Sanders D. - J. Neurosurg. - 1981. - Vol. 54. - P. 494-503.
30. Chance B. The respiratory chain and oxidative phosphorylation. / Chance B., Williams G.R. // Adv Enzymol Relat Subj Biochem. - 1956. - Vol. 17. - P. 65-134.
31. Rosenthal M. In situ studies of oxidative energy metabolism during transient cortical ischemia in cats / Rosenthal M., Martel D., LaManna J.C. et al //. Exp Neurol. - 1976. - Vol. 50. - P. 477-494.
32. Yamada S. Functional and metabolic responses of the spinal cord to anoxia and asphyxia / Yamada S., Sanders D., Haugen G. In Austin G.M. (ed): Contemporary Aspects of Cerebrovascular Disease. Dallas: Professional Information Library. - 1976. - P. 239-246.
33. Cools M.J. Filum terminale lipomas: imaging prevalence, natural history, and conus position / Cools M.J., Al-Holou W.N., Stetler W.R., Wilson T.J., Muraszko K.M., Ibrahim M., La Marca F., Garton H.J., Maher C.O. // J Neurosurg Pediatrics. - 2014. - Vol. 13. - P. 559-567.
34. The embryology of spinal dysraphism. / French B.N. // Clin Neurosurg. - 1983. - Vol. 30. - P. 295-340.

УДК 616.832.522:616.8-009.85-092.001.3

Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.

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

Анализ выживаемости пациентов с болезнью двигательного нейрона

Резюме

Быстрое течение болезни двигательного нейрона (БДН), сопровождающе­еся нарастающей инвалидизацией пациентов.

**Цель исследования:** определение выживаемости пациентов с БДН за пе­риод 2007-2018 г., установление факторов, влияющих на смертность.

**Материалы и методы:** нами был проведен анализ выживаемости 432 пациентов с БДН, которые находились под динамическим наблюдением в Ре­спубликанском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии за период 2007-2018 гг.

**Результаты:** максимальное снижение кумулятивной доли выживших приходится на первые 3 года БДН (69,1%), когда умирают фактически 2/3 пациентов с БДН: 1-летняя выживаемость составила 80,3%, 2-летняя - 51%, 3-летняя снизилась до 30,9%. Медиана выживаемости в группе пациентов с

БДН составила 24 [13; 43,07] мес. Установлены предикторы, ассоциированные с риском смерти у пациентов с БДН: возраст начала заболевания, количество вовлеченных регионов, возраст установки диагноза, ИАГ, ИМТ, ALSFRSR, крат­ность осмотров, CpegSpO2%. Доказана важность внедрения в практику здра­воохранения страны системы организации этапной медицинской помощи пациентам с БДН и продолжением ее дальнейшего усовершенствования.

**Ключевые слова:** болезнь двигательного нейрона, выживаемость, боковой амиотрофический склероз, предикторы.

**Введение**

Быстрое течение болезни двигательного нейрона (БДН), сопровождаю­щееся нарастающей инвалидизацией пациентов, ограничением функцио­нальных возможностей, значительным снижением качества жизни и соци­ально-бытовой адаптации подчеркивает медико-социальную значимость болезни [8, 10]. В Республике Беларусь эпидемиологические исследования с изучением распространенности заболеваемости БДН проводились в 70-80-х годах 20 века [5]. Получение актуальной информации и проведение анализа выживаемости пациентов с БДН обусловлено ростом заболеваемости и смерт­ности вследствие БДН [2] и связано с необходимостью адекватного планиро­вания диагностической и лечебной медицинской помощи этой категории пациентов, а также оценки влияния проводимых медицинских мероприятий.

**Цель исследования**

Определение выживаемости пациентов с БДН за период 2007-2018г., уста­новление факторов, влияющих на смертность.

**Материалы и методы**

Нами был проведен анализ выживаемости 432 пациентов с БДН, кото­рые находились под динамическим наблюдением в Республиканском на­учно-практическом центре неврологии и нейрохирургии за период 2007­2018 гг. Во внимание принимались только случаи смерти, связанные с БДН. Из общего числа наблюдений 326 (75,46%) были нецензурированными - име­ли полную информацию об исходе к моменту окончания наблюдения и 106 (24,54%) были цензурированными, т. е. к моменту окончания исследования были живы или информация о них была неполной. Изучение полных и цен­зурированных данных о пациентах является главной особенностью анализа выживаемости, необходимого для получения наиболее полной и реалистич­ной картины болезни. Женщины с БДН составили 51,6% (223 человека), из них 173 (77,6%) наблюдения были нецензурированными, цензурированными - 50 (22,4%); мужчин с БДН было 48,4% (209 человек), из них нецензурированных наблюдений - 153 (73,2%) человека, цензурированных - 56 (26,8%).

Параметры выживаемости определены с помощью построения таблиц времен жизни и методом Каплана-Мейера. Построение таблиц времен жизни - метод, при котором область возможных времен наступления крити­ческих событий разбивается на некоторое число интервалов. В каждом интер­вале вычисляется число и доля объектов, которые в начале рассматриваемого интервала были «живы», доля и число объектов, которые «умерли» в данном интервале, а также число и доля объектов, которые были изъяты и цензури­рованы в каждом интервале. В нашем исследовании такой интервал составил 6 мес. Метод оценок Каплана-Мейера использует для оценки функции выжи­ваемости, непосредственно время выживания, без разбивки области возмож­ных времен наступления события на интервалы.

Основными параметрами при анализе выживаемости являются:

* кумулятивная доля выживших - накопленная доля выживших к началу со­ответствующего интервала;
* плотность вероятности (ПВ) - вероятность смерти в соответствующем ин­тервале;
* функция мгновенного риска (ФМР) (Hazard Rate, HR, risk ratio, RR) - оцен­ка вероятности того, что объект, выживший к началу интервала, умрет в течение этого интервала. ФМР используется для прогнозирования выжи­ваемости;
* медиана времени выживания - точка на временной оси, когда кумулятив­ная функция выживания (выживаемость) равна 0,5 (50%), т. е. это период, за который умирает 50% исследуемых, а другие 50% либо выживут, либо умрут позже этого периода.

Для сравнения данных по выживаемости использовали лог-ранговый анализ (Log-Rank test), тест Гехана (Gehan’s Wilcoxon Test), Кокса (Cox’s F-Test), в 3 группах использован критерий хи-квадрат. Отношение рисков и 95% до­верительный интервал (ДИ) получены с помощью регресионной модели про­порциональных рисков Кокса.

Во всех случаях статистического анализа рассчитывали достигнутый уро­вень значимости (p), все значения были двусторонними, при этом критический уровень значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Расчеты выполнены с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0.

**Результаты и обсуждение**

В табл. 1 представлены данные времен жизни (дожития) пациентов с БДН по интервалам наблюдения. Выживаемость пациентов с БДН в отдаленном пе­риоде оценивалась в течение 7 лет, т. к. в последующие годы число изучаемых объектов было представлено единичными случаями наблюдения.

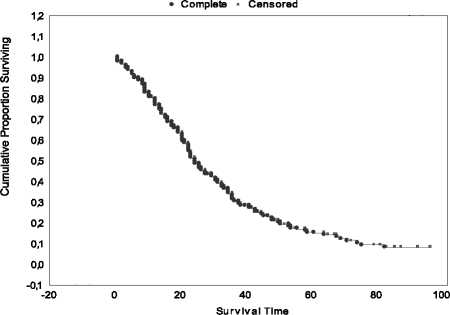
Как видно из табл. 1, наибольшее снижение кумулятивной доли выживших отмечалось в интервалах от 0 до 1 года - на 19,7%, от 1года до 2 лет - на 29,3% и от 2 до 3 лет - на 20,2% (р<0,05 для всех сравнений). В последующие сроки (4, 5, 6 и 7 лет) снижение составляло 9,3%, 6,1%, 4,1% и 3,3%). Таким образом,

Таблица 1

Таблица дожития для пациентов с БДН, n=432

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Интервал после уста­новления диагноза (мес.)** | **Число изу­чаемых** | **Число умерших** | **Число изъятых на­блюдений** | **Кумулятив­ная доля выживших, %** | **95% ДИ выживае­мости, %** |
| 0 | 432 | 37 | 0 | 100,0 | — |
| 6 | 395 | 48 | 0 | 91,4 | 88,8-94,1 |
| 12 | 345 | 57 | 4 | 80,3 | 76,6-84,1 |
| 18 | 281 | 67 | 11 | 67,1 | 62,6-71,5 |
| 24 | 196 | 35 | 25 | 51,0 | 46,3-55,8 |
| 30 | 141 | 37 | 15 | 41,9 | 37,1-46,7 |
| 36 | 90 | 12 | 13 | 30,9 | 26,2-35,5 |
| 42 | 68 | 13 | 7 | 26,7 | 22,1-31,3 |
| 48 | 46 | 9 | 11 | 21,6 | 17,1-26,1 |
| 54 | 30 | 3 | 3 | 17,3 | 12,9-21,7 |
| 60 | 22 | 2 | 6 | 15,5 | 10,9-20,2 |
| 66 | 16 | 2 | 3 | 14,1 | 9,4-18,9 |
| 72 | 11 | 2 | 0 | 11,4 | 6,3-16,5 |
| 78 | 8 | 0 | 3 | 9,3 | 3,9-14,8 |
| 84 | 4 | 0 | 3 | 8,1 | 0,8-15,4 |

Survival Function



**Рис. 1. Кривая выживаемости пациентов с БДН по Каплану-Мейеру** к концу 3-го года наблюдения выживаемость пациентов с БДН снизилась на 69,1% и составила 30,9% (95% ДИ: 26,2-35,5), к концу 4-го года - на 78,4% и со­ставила 21,6% (95% ДИ: 17,1-26,1), а к концу 5-го года произошло снижение на 84,5% и показатель выживаемости составил 15,5% (95% ДИ: 10,9-20,2), к кон­цу 6-го года - снижение на 88,6% и показатель выживаемости составил 11,4% (95% ДИ: 6,3-16,5), а концу 7-го года - на 91,9%, показатель выживаемости со­ставил 8,1% (95% ДИ: 0,8-15,4). Динамика выживаемости пациентов с БДН от­ражена на рис. 1. Медиана выживаемости в группе пациентов с БДН составила 24 [13; 43,1] месяца.

Также анализировалась выживаемость пациентов в зависимости от фор­мы БДН (табл. 2). Сравнение показателей выживаемости проводилось между тремя основными формами: бульбарной, шейно-грудной и пояснично-крест­цовой, в связи с малочисленностью и разнородностью выборки (n=18) высо­кая форма не учитывалась.

В течение первых двух лет жизни при всех формах БАС выживаемость на­ходилась на уровне около 50%. К концу 3-го года наблюдения при бульбар­ной форме выживаемость снизилась на 76%, при шейно-грудной форме - на 70,2%, при пояснично-крестцовой форме - на 63%. Самые низкие показатели 5-летней выживаемости отмечались у пациентов с бульбарными нарушения­ми - 5,1%, при шейно-грудной форме этот показатель выживаемости состав­лял 15,5%, при пояснично-крестцовой форме его значения были наибольши­ми - 19,1%.

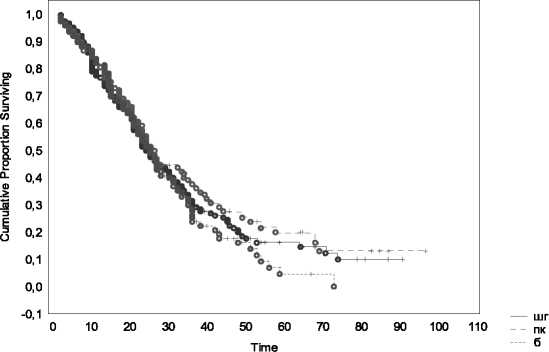
Таблица 2

Кумулятивные показатели выживаемости пациентов с БДН с разными формами

БАС, (%)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Формы БАС** | **Интервал (мес.)** | | | | | | **Меди­ана** |
| **0** | **12** | **24** | **36** | **48** | **60** |  |
| Буль­барная (n=130) | 100,0 | 82,3 | 50,9 | 24,0 | 16,4 | 5,1 | 24 [13; 35] |
| 95% ДИ | 75,8-95,2 | 42,2-59,6 | 15,3-32,7 | 6,9-25,8 | 15,5-19,1 |
| Шей­но-груд- ная (n=169) | 100,0 | 76,9 | 49,7 | 29,8 | 19,7 | 15,5 | 23 [12; 43,3] |
| 95% ДИ | 70,6-83,3 | 42,1-57,3 | 22,6-37,1 | 12,4-26,9 | 7,8-23,3 |
| Пояснич-  но-кре- стцовая  (n=115) | 100,0 | 80,9 | 52,5 | 37,0 | 26,8 | 19,1 | 24,6 [13,7;  48,6] |
|  | 95% ДИ | 73,7-88,1 | 43,3-61,7 | 27,1-47,0 | 16,5-37,1 | 7,9-30,3 |

Cumulative Proportion Surviving (Kaplan-Meier) о Complete + Censored



**Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана-Мейера при разных формах БДН**

Медиана выживаемости незначительно отличалась при разных дебютах болезни: меньшие значения определены при шейно-грудной форме, что мо­жет быть связано с более частым присоединением дыхательных нарушений при данном дебюте, а наибольшие значения были у пациентов с пояснич­но-крестцовой формой.

Кривые выживаемости при бульбарной, шейно-грудной и пояснично-кре­стцовой формами БАС представлены на рис. 2. Несмотря на визуальное пред­положение о меньшей выживаемости пациентов с бульбарной формой, стати­стически значимых различий в показателях не выявлено (х2=0,7164985, df=2, p=0,6989).

Таким образом, при анализе выживаемости всей совокупности установле­на выживаемость пациентов с БДН за 7-летний период. Максимальное сниже­ние кумулятивной доли выживших приходится на первые 3 года БДН (69,1%), когда умирают фактически 2/3 пациентов с БДН: 1-летняя выживаемость со­ставила 80,3%, 2-летняя - 51%, 3-летняя - снизилась до 30,9%. Медиана выжи­ваемости в группе пациентов с БДН составила 24 [13; 43,07] мес. Определена выживаемость при разных формах БДН, без значительных колебаний.

При анализе выживаемости оценивалось влияние различных факторов на выживаемость пациентов с БДН. Для оценки выживаемости в двух группах

Таблица 3

Результаты анализа выживаемости у пациентов с БДН (клинические факторы)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Параметры выживаемости** | | | |
| **3-летняя выживае- мость,%, (95% ДИ)** | **Медиана, мес. [27; 75]** | **Log-Rank Test, р** | **Cox’s**  **F-Test, р** |
| Пол  М (n=209)  Ж (n=223) | 33,5 (26,7-40,2)  28,7 (22,4-35,1) | 23 [2; 45,53]  25 [14; 42] | 0,8140 | 0,3718 |
| Место жительства  Город (n=367) Село (n=65) | 30,0 (25-35)  36,2 (22-50,5) | 24 [13; 42]  24 [12,25; 53] | 0,4832 | 0,1461 |
| Формы БДН бульб., (n=130) шг (n=169) пк (n=115) | 24,0 (15,3-32,7)  29,8 (22,6-37,1)  37 (27,1-47) | 24 [13; 35]  23 [12; 43,33]  24,57 [13,75; 48,63] | 0,6989\*\* | - |
| Возраст начала заболе­вания  <45 лет (n=53)  >45 лет (n=379) | 43,5 (28,6-58,4)  29,1 (24,2-34) | 33 [21,1; 61,56]  23 [13; 41] | 0,0008\* | 0,0105\* |
| Возраст на момент уста­новки диагноза  <45 лет (n=46)  >45 лет (n=386) | 43,4 (42,6-73,9)  29,4 (24,5-34,3) | 33,38 [21,18; 61,39]  23 [13; 41,39] | 0,0011\* | 0,0090\* |
| Динамическое наблю­дение  до 2013 г. (n=156) после 2013 г. (n=276) | 25 (18,2-31,8)  35 (28,8-41,2) | 22 [14; 35]  25 [13; 47] | 0,0249\* | 0,0245\* |
| Кратность осмотров однократно (n=226) многократно (n=206) | 26,8 (19,2-34,4)  35,3 (25,4-45,2) | 20 [10; 38,06]  28,8 [18; 48,06] | 0,0008\* | 0,0013\* |
| Количество вовлечен­  ных регионов  один (n=78)  более (n=354) | 32,4 (19,9-44,9)  30,4 (25,3-35,5) | 31 [19,42; 9,43,77]  23 [12; 43] | 0,1651° | 0,0399\* |
| ИМТ, кг/м2 < 25 (n=208) > 25 (n=224) | 28,4 (19,8-37,1)  33,1 (24,5-41,7) | 23 [11; 40,69]  25 [16; 47,12] | 0,0479\* | 0,0472\* |
| ALSFRSR, баллы  >44 (n=68)  <44 (n=364) | 50,5 (35,7-62,5)  27,3 (22,5-32,1) | 35 [24,68; 64,11]  22 [12; 39,78] | 0,0000\* | 0,0000\* |

Примечание: ° - кривые выживаемости пересекаются, поэтому критерий не значим; \* - различия между группами статистически значимы; \*\*-Chi-square =0,7164985, df=2, p=0,6989.

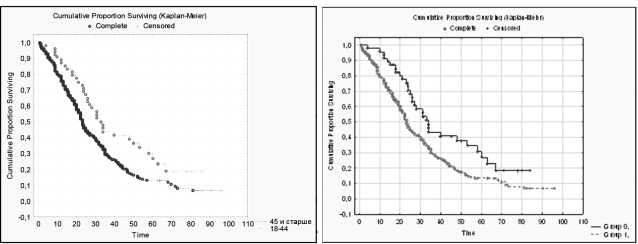
в зависимости от объема выборок, типа распределения и характера кривых выживаемости (наличия/отсутствия их пересечения) использовали лог-ран- говый критерий (Log-Rank test), F-критерий Кокса (Cox’s F-Test). Лог-ранговый критерий выявляет различия, если кривые расходятся и не пересекаются, этот критерий больше способен различать поздние различия. F-критерий Кокса обычно мощнее, если выборки небольшие (n<50) и извлекаются из экспонен­циального распределения или распределения Вейбулла.

Результаты анализа выживаемости пациентов с БДН с учетом клинико-де­мографических факторов представлены в табл. 3.

В результате исследования клинико-демографических факторов установ­лены значимые различия выживаемости по ряду показателей: возраст нача­ла заболевания (р=0,0008), возраст на момент установки диагноза (р=0,0011), динамическое наблюдение после 2013 г. (р=0,0248), кратность осмотров (р=0,0008), количество вовлеченных регионов (р=0,0399), ИМТ (р=0,0479), шкала ALSFRSR (р=0,0000).

При молодом возрасте начала БДН (18-44 года) 3-летняя выживаемость значительно выше 43,5%, чем при начале болезни в 45 лет и позже - 29,1%, также, как и медиана выживаемости 33 мес. и 23 мес. (р=0,0008), что отражено кривыми выживаемости по Каплану-Мейеру (рис. 3). Аналогичные данные по­лучены по показателю «возраст установки диагноза» (р=0,0011) (рис. 4).

Оценивалась выживаемость пациентов, у которых диагноз БДН был уста­новлен до и после 2013 года. Такое разделение обусловлено активным вве­дением в 2013 году в медицинскую помощь пациентам с БАС динамического

**Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана- Мейера при разном возрасте установки диагноза БДН**наблюдения на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии, внедрением разра­ботанных методов скрининговой диагностики заболевания [1] и лечения БДН.

**Рис. 3. Кривые выживаемости**

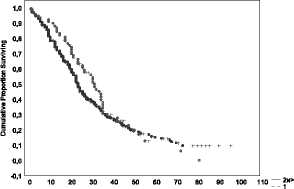
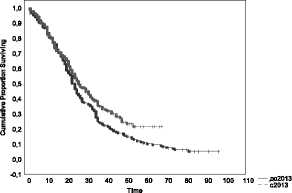
**Каплана-Мейера при разном возрасте начала БДН**

Кумулятивные показатели выживаемости через 1 год в группах сравнения были одинаковы, через 2 года разница составила 6,7%, через 3 года - 10%, через 5 лет - 9,6%. Медиана времени выживания в группах сравнения разли­чалась - 22 и 25 месяцев соответственно. Установлены статистически значи­мые различия в выживаемости между группами пациентов с динамическим наблюдением после 2013 г., что отражает эффективность активного динами­ческого наблюдения пациентов с БДН со своевременной коррекцией лечения и рекомендаций по дальнейшему ведению (Log-Rank test, р=0,0248) (рис. 5).

Полученные результаты также подтверждаются полученными данными о влиянии кратности наблюдений за пациентом: при однократном осмотре 3-летняя выживаемость была 26,8% [95% ДИ 19,2; 34,4], при многократном (2 и более) - 35,3% [95% ДИ 25,4; 45,2], медианы выживаемости составили 20 [10; 38,06] и 28,8 [18; 48,06] соответственно (р=0,0008) (рис. 6).

Определена значимая разница между выживаемостью пациентов с БДН, которые обратились на ранней стадии с вовлечением 1 региона (рука или нога или бульбарная мускулатура) и при вовлечении двух и более регионов: 3-летняя выживаемость была 32,4% (95% ДИ 19,2; 44,9), при 2 и более регио­нах - 30,4% (95% ДИ 25,3; 35,5), медианы выживаемости составили 31 [19,42; 9,43,77] и 23 [12; 43] соответственно (р=0,0399) (рис. 7).

Величина ИМТ играет важную роль при БДН в связи с часто сопутствую­щим течению болезни снижением массы тела, вплоть до развития БАС-ассоци-



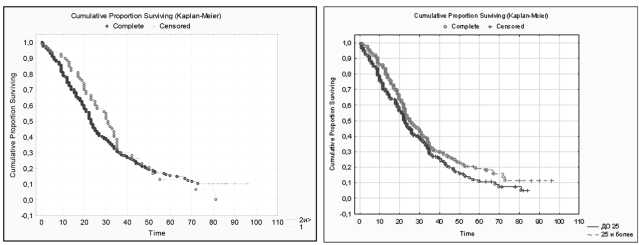
**Стн1а№е Proportion SuvMng (Kaplan-Meter) • Complete t- Censomd**

**Рис. 5. Кривые выживаемости Каплана-Мейера у пациентов с БАС с динамическим наблюдением**

**Cumulative Proportion Survtvteg (Kaplan-Meier) • Complete +- Censored**

Time

**Рис. 6. Кривые выживаемости Каплана- Мейера пациентов с БАС с разной кратностью осмотров**

**Рис. 7. Кривые выживаемости Каплана-Мейера у пациентов с БАС с разным количеством вовлечений анатомических регионов**

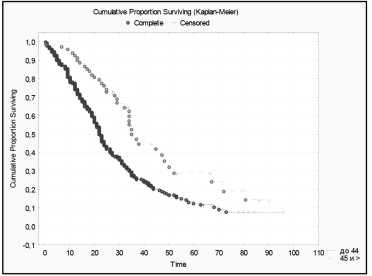
**Рис. 8. Кривые выживаемости Каплана- Мейера пациентов с БАС с разным уровнем ИМТ**

ированной кахексии. Мнения разных авторов в отношении патогенетическо­го механизма снижения веса при БДН отличаются, но большинство авторов отмечает негативное влияние снижения ИМТ на течение заболевания [9]. Мы придерживаемся аналогичного мнения, поэтому тоже исследовали этот па­раметр. За отсчет была принята граница нормы ИМТ (18,5-24,99 кг/м2). При анализе выживаемости в зависимости от величины ИМТ было выявлено, что пациенты с ИМТ >25 кг/м2 имеют большую 3-летнюю выживаемость, чем те, у кого ИМТ <25 кг/м2 (33,1% (95% ДИ 19,8; 37,1) и 28,4% (95% ДИ 24,5; 41,7)), и медиана выживаемости (25 [16; 47,12] и 23 [11; 40,69] соответственно) (рис. 9).

Нами выполнено дихотомическое условное деление баллов степени тя­жести функциональных нарушений по шкале ALSFRSR (48 баллов - норма, 0 баллов - смерть) при БДН на легкие и умеренные более 44 б., что часто соот­ветствует либо поражению 1 региона, либо легкие изменения в нескольких регионах, и <44 баллов, что отражает более развернутую клиническую стадию болезни. Установлено, что 3-летняя выживаемость (50,5% (95% ДИ: 35,7; 62,5) и 27,3% (95% ДИ: 22,5; 32,1) соответственно) и медиана выживания (35мес. [24,68; 64,11] и 22 мес. [12; 39,78]) у пациентов с баллом, выше 44, больше, чем в группе с 44 и менее баллами (р=0,0000) (рис. 9).

Данные анализа выживаемости при исследовании инструментальных фак­торов моновариантным анализом приведены в табл. 4.

Установлены значимые различия между выживаемостью пациентов, име­ющих нормальный и повышенный ИАГ (67,9% (95% ДИ: 49,5-86,4) и 38,5% (95% ДИ: 15,9-61,0) соответственно) и медианой выживаемости - 32,6 [20; 40,7] и 19 [9; 33,19] соответственно (р=0,0428).



**Рис. 9. Кривые выживаемости Каплана-Мейера пациентов с БАС с разным уровнем ALSFRSR**

Таблица 4

Результаты анализа выживаемости у пациентов с БДН (инструментальные параметры)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Параметры выживаемости** | | | | |
| **2-летняя выживае- мость,%** | **95% ДИ** | **Ме, мес. [27; 75]** | **Log-Rank Test, р** | **Cox’s F-Test, р** |
| CредSpO2  <95 (n=18)  >95 (n=36) | 50,0  55,6 | 22,2-77,8  38,2-72,9 | 21 [9,5; -]  26 [11; 47,58] | 0,3948 | 0,3112 |
| ИАГ, событий/ час  <5 (n=28)  >5 (n=26) | 67,9  38,5 | 49,5-86,4  15,9-61,0 | 32,6 [20; 40,7] 19 [9; 33,19] | 0,1190° | 0,0428\* |
| ИД, событий/ час  <5 (n=28)  >5 (n=26) | 46,4  61,5 | 26,5-66,3  41,4-81,7 | 21 [10; 37,6]  26,8 [10; 42,71] | 0,7615 | 0,3305 |
| ЖЕЛ, %  <80 (n=36)  >80 (n=43) | 41,7  58,1 | 24,-59,3  42,6- 73,6 | 20 [9; 36]  26,5 [21,25; 38] | 0,4629 | 0,2881 |
| ФЖЕЛ, %  <80 (n=34)  >80 (n=45) | 38,2  60,0 | 20,1-56,4 45-75 | 16 [9; 41]  26,5 [22; 40] | 0,4474 | 0,2979 |

Примечание: ° - кривые выживаемости пересекаются, поэтому критерий не значим; \* - различия между группами статистически значимы.

Таблица 5

Результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группа** | **Beta** | **Standard error** | **Wald Statist.** | **P** | **Risk ratio** | **Risk ratio 95% lower** | **Risk ratio 95% upper** |
| Возраст начала заболевания (n=432) | 0,0290\* | 0,0054 | 29,3216 | 0,000 | 1,03 | 1,02 | 1,04 |
| Возраст уста­новки диагноза (n=432) | 0,0266\* | 0,0053 | 24,8669 | 0,000 | 1,03 | 1,02 | 1,04 |
| Кратность осмо­тров (n=432) | -0,1782\* | 0,0433 | 16,9551 | 0,000 | 0,84 | 0,77 | 0,91 |
| Количество вовлеченных регионов (n=432) | 0,0397\* | 0,0192 | 4,2838 | 0,039 | 1,04 | 1,00 | 1,08 |
| ИМТ, кг/м2 (n=432) | -0,0325\* | 0,0145 | 5,0261 | 0,025 | 0,97 | 0,94 | 1,00 |
| ALSFRSR, баллы (n=432) | -0,0559\* | 0,0093 | 35,8407 | 0,000 | 0,95 | 0,93 | 0,96 |
| СредSpO2,%  (n=54) | -0,1503\* | 0,0673 | 4,9877 | 0,026 | 0,86 | 0,75 | 0,98 |
| ИАГ  (n=54) | 0,0492\* | 0,0207 | 5,6219 | 0,018 | 1,05 | 1,01 | 1,09 |
| КФК, ЕД/л (n=259) | -0,0001 | 0,0002 | 0,1433 | 0,705 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| MinSpO2,%  (n=54) | 0,0044 | 0,0107 | 0,1691 | 0,681 | 1,00 | 0,98 | 1,03 |
| ИД (n=54) | -0,0150 | 0,0342 | 0,1909 | 0,662 | 0,99 | 0,92 | 1,05 |
| ЖЕЛ,% (n=79) | -0,0003 | 0,0049 | 0,0046 | 0,946 | 1,00 | 0,99 | 1,01 |
| ФЖЕЛ,% (n=79) | -0,0031 | 0,0051 | 0,3862 | 0,534 | 1,00 | 0,99 | 1,01 |

Примечание: \* - регрессионный коэффициент Beta статистически значим; положительный коэффи­циент регрессии Beta означает нарастание риска и, следовательно, ухудшение прогноза при увели­чении значения количественной переменной; отрицательный коэффициент регрессии Beta означа­ет более благоприятный прогноз для пациентов с более высокими значениями переменной.

Анализ данных выживаемости пациентов с БДН, проведенный с исполь­зованием бинарного разделения исследуемых переменных, установил стати­стически значимое увеличение параметров выживаемости в группах: пациен­тов молодого возраста, у которых возраст начала заболевания был до 45 лет (р=0,0008), возраст на момент установки диагноза до 45 лет (р=0,0011), дина­мического наблюдения после 2013 г.(не менее 1 раза в 3-6 мес.) (р=0,0248), многократных осмотров неврологом (р=0,0008), при вовлечении одного ре­гиона (р=0,0399), ИМТ более 25 кг/м2 (р=0,0479), не менее 44 баллов по шкале ALSFRSR (р=0,0000).

Для оценки взаимосвязи количественных предикторов с риском насту­пления смерти у пациентов с БДН проведен регрессионный анализ пропор­циональных рисков Кокса (табл. 5).

Не установлено статистически значимого влияния на риск смерти следу­ющих количественных переменных: уровней КФК, MinSpO2, ИД, ЖЕЛ, ФЖЕЛ.

Установлены количественные предикторы, ассоциированные с риском смерти, из них увеличивающие риск смерти:

* возраст начала заболевания - с увеличением возраста начала заболева­ния на 1 год увеличивается риск смерти на 3% (р=0,0000);
* количество вовлеченных регионов - с увеличением количества вовлечен­ных регионов на 1 регион увеличивается риск смерти на 4% (р=0,038);
* возраст установки диагноза - с увеличением возраста установки диагноза на 1 год увеличивается риск смерти на 3% (р=0,0000);
* ИАГ - с увеличением ИАГ на1 событие/час увеличивается риск смерти на 5% (р=0,018).

Предикторы, ассоциированные с риском смерти, уменьшающие риск смерти:

* ИМТ - с увеличением ИМТ на 1кг/м2 уменьшается риск смерти на 3% (р=0,025);
* ALSFRSR - с увеличением ALSFRSR на 1 балл уменьшается риск смерти на 5% (р=0,0000);
* кратность осмотров - с увеличением кратности осмотров на 1 раз умень­шается риск смерти на 16% (р=0,0000);
* СредSpO2% - с увеличением СредSpO2 на 1% уменьшается риск смерти на 14% (р=0,025).

Установлены предикторы, ассоциированные с риском смерти у пациентов с БДН: возраст начала заболевания, количество вовлеченных регионов, воз­раст установки диагноза, ИАГ, ИМТ, ALSFRSR, кратность осмотров, СредSpO2%.

ИМТ, регулярность динамического наблюдения, раннее выявление паци­ентов (с сохранностью функциональных возможностей по шкале ALSFRSR), контроль сатурации крови в ночное время позволяют снизить риск смерти.

Полученные нами результаты впервые описывают выживаемость пациен­тов с БДН, в частности самой распространенной формой - боковым амиотро­фическим склерозом (БАС), в белорусской популяции. Показано, что через 2 года от установки диагноза умирает фактически половина пациентов, а к 3 го­дам остается в живых лишь треть. Медиана выживаемости в группе пациентов с БДН составила 24 [13; 43,07] мес. Мы не получили различий по параметрам выживаемости среди мужчин и женщин и при разных формах БДН.

Согласно литературным данным, уровни выживаемости в разных исследо­вания различаются и варьируются от 20 до 48 мес. с увеличением сроков выжи­ваемости при лечении пациентов с БАС в специализированных центрах. Также не во всех результатах выживаемости описана начальная точка расчета пока­зателя, а именно время начала первых симптомов заболевания или время уста­новки диагноза, что значительно меняет данные. Медиана времени установки (задержки) диагноза составляет 12,6±2,6 мес. [3, 4]. В нашем исследовании вре­мя по установлению диагноза было аналогичным - 12,12 мес. [7,58; 20,37].

Результаты, полученные при масштабном генетическом исследовании 4256 пациентов с БАС из Европы и США, показали, что выживаемость паци­ентов с БАС в целом составила 32,8 мес. (22,2-49,2). Выживаемость была ниже при бульбарном дебюте - 27,5мес. (IQR 19,8-39,5) и выше - 35,9 мес. (22,9-56,4) для спинальных форм [6].

По данным другого систематического обзора, медиана выживаемости при БАС варьируется от 20 до 48 мес. с увеличением сроков выживаемости при ле­чении пациентов с БАС в специализированных центрах. При анализе демогра­фических исследований, которые с большей вероятностью, по мнению авторов обзора, отражают опыт общей популяции БАС, выживаемость составляет 20-36 месяцев [3, 7, 10], что соответствует данным, полученным в нашем исследовании.

Медиана возраста начала заболевания по нашей группе приходится на трудоспособный возраст и составляет 57 [51; 64] лет, что несколько раньше по сравнению с другими данными. В систематическом обзоре средний возраст начала БАС составлял 62 года [3, 9], а по данным американских исследовате­лей Talbott E. и соавт., средний возраст начала БАС составляет 58-60 лет [9, 11].

Полученные в нашем исследовании особенности выживаемости паци­ентов с БДН, а также определение предикторов, ассоциированных с риском смерти, соответствуют данным других исследователей [3, 4, 8, 10, 11].

Важность выявления роста выживаемости в группе пациентов с БДН по­сле 2013 г. с активным динамическим наблюдением и регулярной кратностью приемов является значимым аргументом в пользу внедрения в практику здра­воохранения страны системы организации этапной медицинской помощи па­циентам с БДН и продолжением ее дальнейшего усовершенствования.

Заключение

В результате проведенного исследования установлена выживаемость па­циентов с БДН за 7-летний период. Максимальное снижение кумулятивной доли выживших приходится на первые 3 года БДН (69,1%), когда умирают фактически 2/3 пациентов с БДН: 1-летняя выживаемость составила 80,3%, 2-летняя - 51%, 3-летняя снизилась до 30,9%. Медиана выживаемости в группе пациентов с БДН составила 24 [13; 43,07] мес. Определена выживаемость при разных формах БДН, без значительных колебаний.

Анализ данных выживаемости пациентов с БДН, проведенный с исполь­зованием бинарного разделения исследуемых переменных, установил стати­стически значимое увеличение параметров выживаемости в группах: пациен­тов молодого возраста, у которых возраст начала заболевания был до 45 лет (р=0,0008), возраст на момент установки диагноза до 45 лет (р=0,0011), дина­мического наблюдения после 2013 г. (не менее 1 раза в 3-6 мес.) (р=0,0248), многократных осмотров неврологом (р=0,0008), при вовлечении одного ре­гиона (р=0,0399), ИМТ более 25 кг/м2(р=0,0479), не менее 44 баллов по шкале ALSFRSR (р=0,0000).

Установлены предикторы, ассоциированные с риском смерти у пациентов с БДН: контроль ИМТ, регулярность динамического наблюдения (осмотры не менее 1 раза в 3 мес.), раннее выявление пациентов (с сохранностью функ­циональных возможностей по шкале ALSFRSR), контроль сатурации крови в ночное время позволят снизить риск смерти.

Доказана важность внедрения в практику здравоохранения страны систе­мы организации этапной медицинской помощи пациентам с БДН и продолже­нием ее дальнейшего усовершенствования.

**Литература**

1. Рушкевич, Ю.Н. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике боко­вого амиотрофического склероз / Ю.Н. Рушкевич, Г.В. Забродец, С.А. Лиха­чев // «Нервно-мышечные болезни». - 2014. - № 1. - С. 30-36.
2. Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А. Эпидемиология болезни двигательного не- врона в Республике Беларусь // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. - 2018. - Том 8, № 4. - С. 551-563.
3. Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. Neuroepidemiology. 2013;41(2):118-30. doi: 10.1159/000351153. Epub 2013 Jul 11.
4. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. Rev Neurol (Paris). 2016 Jan;172(1): 37-45. doi: 10.1016/j.neurol.2015.11.002. Epub 2015 Dec 22.
5. Drakina S.A. Kliniko-patogeneticheskie aspekti amiotroficheskogo bokovogo skleroza (po materialam Belorussii 1975-1986gg): avtoref. dis....kand. med. nauk:14.00.13 / S.A. Drakina; BELGIUV. - Minsk, 1988. - 20 s.
6. Fogh I, Lin K, Tiloca C, et al. Association of a locus in the CAMTA1 gene with survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. JAMA Neurol 2016; 73: 812-20].
7. Marin B., Boumediene F., Logroscino G., Couratier P, Babron M., Leutenegger A., Copetti M., Preux, Beghi E. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis Int J Epidemiol. 2017 Feb; 46(1): 57-74. Published online 2016 May 13. doi: [10.1093/ije/dyw061].
8. MC Kiernan, S Vucic, B C Cheah et al. Amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet. 2011; 377(9769):942-955. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61156-7>.
9. Mehta P, Kaye W, Bryan L, Larson T, Copeland T, Wu J, Muravov O, Horton K. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis - United States, 2012-2013. MMWR Surveill Summ. 2016 Aug 5;65(8):1-12. doi: 10.15585/mmwr.ss6508a1.
10. Ng L, Talman P, Khan F. Motor neurone disease: disability profile and service needs in an Australian cohort. Int J Rehabil Res. 2011 Jun; 34 (2): 151-9. doi: 10.1097/MRR.0b013e328344ae1f
11. Talbott EO, Malek AM, Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. Handb Clin Neurol. 2016;138:225-38. doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6

УДК 616.832.522::612.823

Рушкевич Ю.Н., Гурский И.С., Антоненко С.А., Антоненко А.И., Лихачев С.А. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Нейровизуализационные характеристики пациентов с болезнью моторного неврона

Резюме

Недавние исследования демонстрируют, что при БМН дегенеративный процесс не ограничен верхним и нижним мотонейронами. В частности, при БМН выявляется нарушение функции фронто-стриарной системы, а также двигательные нарушения, необъяснимые парезами и спастичностью.

Целью настоящего исследования явилось изучение качественных (МРТ-се- миотика) и количественных (волуметрических) изменений, выявляемых на МРТ у пациентов с болезнью моторного неврона.

МРТ-семиотика изучена в группе 56 пациентов с БМН и в контрольной группе из 70 пациентов. Следующие МРТ-симптомы встречались в группе пациентов с БМН достоверно чаще: повышение сигнала на Т2-взвешенном изображении в области продолговатого мозга; повышение сигнала в режи­ме FLAIR - в прецентральной извилине и внутренней капсуле; двустороннее снижение интенсивности сигнала в режиме FLAIR, связанное с отложением железа в прецентральной извилине; двустороннее снижение фракционной анизотропии на уровне внутренней капсулы; повышение сигнала на T2-взве- шенных и FLAIR-изображениях от экстрамоторных зон.

Волуметрические измерения были выполнены в группе из 21 пациента с БМН и в контрольной группе из 71 пациента. Выявлено статистически значи­мое различие объема таламусов между группами. В группе пациентов с БМН объемы левого и правого таламусов меньше, чем в контрольной группе, на 7,1% и 8,8% соответственно.

Полученные данные указывают на системность нейродегенеративного процесса при болезни моторного нейрона.

**Введение**

Болезнь моторного неврона (БМН) является дегенеративным заболева­нием, основные симптомы обусловлены поражением верхнего и нижнего мотонейронов. Это приводит к развитию таких симптомов заболевания, как смешанные, периферические или центральные парезы мускулатуры конечно­стей, туловища и бульбарной мускулатуры.

Изучение пациентов с БМН с использованием нейропсихологических методов показывает, что дегенеративный процесс не ограничен верхним и нижним мотонейронами. В частности, при БМН выявляется нарушение функции фронто-стриарной системы, включающей дорсолатеральную префронтальную кору, латеральную орбито-фронтальную кору, переднюю часть поясной извилины, дополнительную моторную кору и связанные с ними структуры базальных ядер, и играющей фундаментальную роль в по­знавательных функциях и формировании корректной реакции на внешние раздражители [1, 2]. Кроме того, имеются данные о наличии у пациентов с БМН двигательных нарушений, необъяснимых парезами и спастично­стью [3].

В мире ведутся активные исследования по изучению МРТ-семиотики ней- родегенеративных заболеваний, в том числе БМН [4, 5, 6].

В связи с вышеперечисленным является актуальным исследование ней- ровизуализационных характеристик пациентов с БМН в контексте изучения вовлечения в дегенеративный процесс структур головного мозга, не относя­щихся непосредственно к пирамидному тракту и ядрам черепных нервов.

**Цель исследования**

Целью настоящего исследования явилось изучение качественных (МРТ-се- миотика) и количественных (волуметрических) изменений, выявляемых на МРТ у пациентов с болезнью моторного неврона.

**Материалы и методы**

МРТ-семиотика изучена в группе 56 пациентов с БМН (основная группа) и в контрольной группе из 70 пациентов. Среди пациентов с БМН 48 (85,7%) име­ли диагноз боковой амиотрофический склероз (БАС), 3 - прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП), 2 - прогрессирующий боковой склероз (ПБС), ди­агноз «БАС-деменция» определен у 2 пациентов, у 1 - БАС-паркинсонизм. БАС чаще имел шейно-грудной дебют - выявлен у 18 (37,5%) пациентов, и бульбар­ный дебют - у 16 (33,3%) пациентов; пояснично-крестцовый дебют отмечен у 11 (22,9%), высокая форма - у 3 пациентов (6,3%). Медиана возраста составила 59,5 (52,5; 65,5) лет с минимальным возрастом в группе 32 года и максималь­ным - 78 лет; мужчины - 27 человек, женщины - 29 (51,2%).

Контрольную группу составили 70 человек без выраженной неврологи­ческой симптоматики с вертеброгенной 44 (62,8%) и невральной 9 (12,9%) патологией и проявлениями хронической недостаточности мозгового крово­обращения 17 (24,3%), возрастно-половой состав соответствовал пациентам основной группы: медиана возраста составила 55,5 (51; 60) лет.

Оценивалась степень изменения МР-сигнала на Т2-взвешенных и FLAIR- изображениях в анатомических зонах по ходу пирамидных путей (прецен­тральная извилина, внутренняя капсула, продолговатый мозг), а также в экс- трамоторных зонах. Степень изменения сигнала (гипер- или гипоинтенсивно­сти) оценивалась как легкая, умеренная или выраженная консилиумом вра­чей МРТ. Оценка фракционной анизотропии проводилась с использованием стандартных DTI-последовательностей, а оценка содержания метаболитов - методом одновоксельной ЯМР-спектроскопии.

Волуметрические измерения были выполнены в группе пациентов с БМН, включавшей 21 пациента в возрасте 55 (51; 64) лет (Me (25%; 75%)). Из них 2 имели первичный боковой склероз (ПБС), 7 - бульбарный дебют БАС, и 12 - спинальный дебют БАС (включающий шейно-грудной и пояснично-крест­цовый дебюты). Контрольная группа включала 71 пациента без признаков очагового поражения головного мозга на МРТ или выявляемых при осмотре неврологических симптомов.

Структурные МРТ-изображения головного мозга получались на аппаратах с напряженностью поля 1,5 и 3 Тесла с использованием изотропных Т1-по- следовательностей, обеспечивающих контрастность между белым и серым веществом головного мозга. Полученные изображения подвергались автома­тической сегментации с использованием пакета программ FreeSurfer [7]. Ре­зультаты автоматической сегментации пересматривались и при наличии оши­бок подвергались коррекции. В настоящем исследовании проведена оценка объемов следующих субкортикальных структур: коры и белого вещества моз­жечка, таламусов, хвостатых ядер, скорлупы, бледных шаров, ствола мозга.

Статистическая обработка результатов МРТ-волуметрии выполнялась в программном пакете R [8] с использованием непараметрических методов (расчет медианы и квартилей, U-критерий Манна - Уитни). Статистически зна­чимыми считались различия между группами при p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

**Результаты оценки МРТ-семиотики.** Повышение интенсивности сигнала на Т2-взвешенном изображении в разных анатомических зонах по ходу пи­рамидных путей отмечалось в обеих группах и выявлялось у 12 (21,4%) паци­ентов основной группы и 33 контрольной (34,3%), из них более чем в одной зоне - в 7,1% против 6,3%. Результаты оценки гиперинтенсивности различных зон на Т2-взвешенных изображениях представлены в табл. 1. Среди пациентов контрольной группы повышение интенсивности сигнала отмечалось практи­чески у всех пациентов в легкой степени (1 пациент имел умеренную степень), в то время как среди основной группы степень повышения варьировала от легкой у большинства пациентов до умеренной в 5 случаях и выраженной в 2. Достоверно чаще выявлялось повышение интенсивности сигнала в продолго­ватом мозге и в экстрамоторных зонах у пациентов основной группы (U-кри­терий Манна - Уитни, р=0,0027, р=0,00001).

При анализе частоты изменений сигнала в режиме FLAIR получены следу­ющие данные (табл. 2).

Достоверно чаще в режиме FLAIR повышена интенсивность сигнала в прецентральной извилине, внутренней капсуле и в экстрамоторных зонах у

Таблица 1

Удельный вес пациентов с повышением интенсивности сигнала на Т2-взвешенном изображении

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Анатомическая зона** | **Основная группа, n=56** | **Контрольная группа, n=70** | **Достоверность, р** |
| Прецентральная извилина | 3 (5,4%) | 3 (3,1%) | р=0,5315 |
| Внутренняя капсула | 23 (41,1%) | 28 (29,2%) | р=0,1042 |
| Продолговатый мозг | 12 (21,4%) | 5 (5,2%) | р=0,0027 |
| Экстрамоторные зоны | 21 (38,8%) | 6 (6,3%) | р=0,00001 |

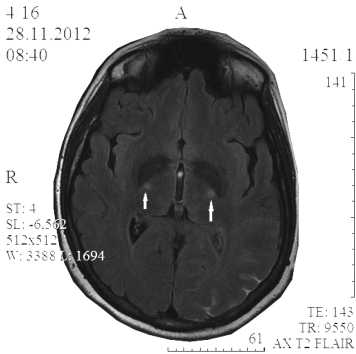
Таблица 2

Удельный вес пациентов с повышением интенсивности сигнала на FLAIR-изображении

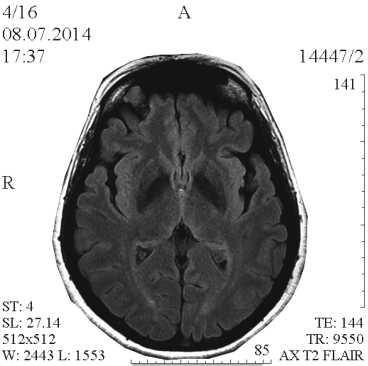
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Анатомическая зона** | **Основная группа, n=56** | **Контрольная группа, n=70** | **Достоверность, р** |
| Прецентральная извилина | 13 (23,2%) | 8 (8,3%) | р=0,0100 |
| Внутренняя капсула | 24 (42,9%) | 18 (18,6%) | р=0,0018 |
| Продолговатый мозг | 29 (30,2%) | 11 (19,6%) | р=0,1789 |
| Экстрамоторные зоны | 21 (38,8%) | 6 (6,3%) | р=0,00001 |

пациентов основной группы, что связано с вовлечением данных областей в патологический нейродегенеративный процесс (рис.1-2).

Таким образом, у пациентов основной группы чаще изменялся сигнал на Т2-взвешенном изображении в области продолговатого мозга, в то время как в режиме FLAIR - в прецентральной извилине и внутренней капсуле, а также отмечено достоверно более частое вовлечение в процесс экстрамоторных зон по сравнению с контролем, что указывает на необходимость комплексно­го использования указанных последовательностей для повышения точности диагностики вовлечения двигательных проводящих путей в патологический процесс.



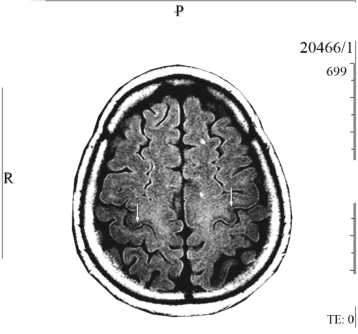
**Рис. 1. Повышение сигнала по ходу кортико-спинальных трактов в проекции внутренней капсулы у пациента основной группы**



**Рис. 2. Отсутствие повышения сигнала по ходу кортико-спинальных трактов в проекции внутренней капсулы у пациента группы контроля**

Проводился анализ отложений железа в структурах головного мозга в режиме FLAIR среди всех пациентов основной группы и 70 пациентов группы контроля. Определено, что в основной группе снижение интенсивности сигна­ла, связанное с отложением железа в прецентральной извилине, встречалось практически в 3 раза чаще, чем в контроле: у 32 (57,1%) пациентов основной группы, из них у 20 человек - легкой степени, у 12 человек - умеренной степе­ни, и у 14 (20%) человек группы контроля (p<0,0001). В большинстве случаев описанные изменения носили симметричный характер (только в 3 случаях была выявлена асимметрия сигнала) (рис. 3). Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о текущем нейродегенеративном процессе у пациентов ос­новной группы.

Диффузионно-тензорная трактография применялась для определения поражения белого вещества головного мозга на микроструктурном уровне, в частности визуальной и количественной оценки пирамидных трактов у 30 пациентов основной группы и 25 пациентов группы контроля. Показатели фракционной анизотропии (ФА) у пациентов основной и контрольной групп на уровне внутренней капсулы приведены в табл. 3. Межполушарной асим­метрии ФА не выявлено ни в одной группе, что указывает на симметричность проводящих путей в обеих группах (р=0,876635 и р=0,953583 соответственно).



**Рис. 3. Накопление железа в прецентральной извилине у пациента основной группы**

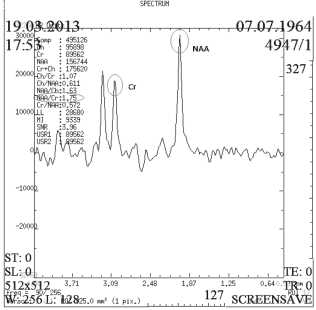
Выявлено достоверное снижение ФА на уровне внутренней капсулы с обе­их сторон у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о поражении и уменьшении пирамидных трактов у паци­ентов с БМН.

Для получения информации о содержании метаболитов мозга нами про­ведена одновоксельная протонная МР-спектроскопия у 30 человек из основ­ной группы и 25 - группы контроля, для количественной оценки использова­лось отношение N-ацетиласпартата к креатинину (NAA/Cr). Измерения прово­дились в области прохождения кортикоспинального тракта в семиовальном центре. Примеры ЯМР-спектров с указанием соотношений мозговых метабо­литов представлены на рис. 4 и 5.

Таблица 3

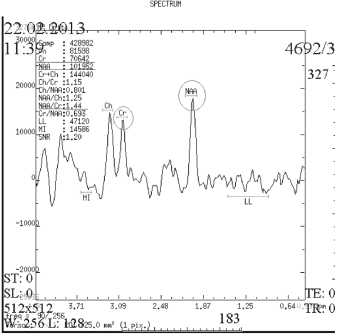
Показатели ФА у пациентов основной и контрольной групп на уровне внутренней капсулы

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Основная группа, n=30** | **Контрольная группа, n=25** | **Достоверность, р** |
| ФА справа | 0,337 (0,31; 0,35) | 0,437 (0,41; 0,46) | р=0,000001 |
| ФА слева | 0,336 (0,32; 0,35) | 0,435 (0,42; 0,46) | р=0,000001 |
| Достоверность, р | р=0,876635 | р=0,953583 |  |



**Рис. 4. Легкое снижение соотношения NAA/Cr (1,75) у пациента основной группы**

Так, в основной группе медиана NAA/Cr составила 1,58 (1,53; 1,66), в кон­трольной уровень был несколько выше - NAA/Cr 1,63 (1,52; 1,69), но досто­верных отличий отношения содержания метаболитов NAA/Cr у пациентов основной и контрольной групп выявлено не было (р=0,593386), что требует проведения дальнейших исследований в данной области с анализом больше­го количества вокселей.



**Рис. 5. Умеренное снижение отношения у пациента основной группы NAA/Cr (1,44)**

Таблица 4

312

Результаты МРТ-волуметрии в основной и контрольной группах, мм3

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Структура** | **Группа БМН** | | | **Контрольная группа** | | | **Критерий Манна -**  **Уитни, р** |
| **Медиана** | **25%** | **75%** | **Медиана** | **25%** | **75%** |
| Left.Cerebellum.White.Matter | 13219,8 | 11973,4 | 14486,3 | 13578 | 12476,2 | 15361,65 | 0,15752 |
| Left.Cerebellum.Cortex | 52456,8 | 48035,7 | 56184,1 | 52225,2 | 46962,95 | 55285 | 0,74553 |
| Left.Thalamus.Proper\* | 7094,9 | 6475,4 | 7356 | 7635,5 | 7022,65 | 8384,45 | 0,00042 |
| Left.Caudate | 3596,3 | 2970,5 | 3777,7 | 3431,9 | 3116,35 | 3620,6 | 0,79877 |
| Left.Putamen | 4789,1 | 4298,4 | 5124 | 4464 | 4051,15 | 4851,15 | 0,93045 |
| Left.Pallidum | 1714,3 | 1598,7 | 2010,5 | 1784,5 | 1603,85 | 1973,2 | 0,42620 |
| Brain.Stem | 20919,1 | 17635,1 | 22805,5 | 21357,6 | 19674,9 | 22533,4 | 0,15752 |
| Right.Cerebellum.White.Matter | 13014,9 | 11876,5 | 14289,4 | 12642,1 | 11581,7 | 14920,75 | 0,60633 |
| Right.Cerebellum.Cortex | 53513,4 | 49972,2 | 57706,3 | 53097,2 | 48568,9 | 55460,15 | 0,77443 |
| Right.Thalamus.Proper\* | 6687,4 | 6314,9 | 7059,1 | 7334,5 | 6728,85 | 8107,25 | 0,00015 |
| Right.Caudate | 3609,2 | 3253,6 | 3975,4 | 3516,7 | 3313,9 | 3808 | 0,72730 |
| Right.Putamen | 4700,4 | 4356,8 | 4942 | 4482,1 | 4044,15 | 4891,05 | 0,81903 |
| Right.Pallidum | 1727,6 | 1557,6 | 1955,3 | 1799 | 1656,6 | 1916,65 | 0,23547 |

Примечание: \* - различие объема между группой пациентов с БМН и контрольной группой статистически значимо (р< 0,05).

**Результаты МРТ-волуметрии.** Результаты МРТ-волуметрии пациентов ос­новной и контрольной групп представлены в табл. 4.

Выявлено статистически значимое различие объема таламусов между группами (U-критерий Манна - Уитни, p<0,05), при этом объемы меньше в группе пациентов с БМН. В группе пациентов с БМН объем левого таламуса со­ставил 7094,9 (6475,4; 7356) мм3, а правого - 6687,4 (6314,9; 7059,1) мм3. В груп­пе контроля объемы составили 7635,5 (7022,65; 8384,45) мм3 и 7334,5 (6728,85; 8107,25) мм3 для левого и правого таламусов соответственно. Таким образом, в группе пациентов с БМН объем левого таламуса меньше, чем в контрольной группе, на 7,1%, а правого - на 8,8%.

Для объемов коры и белого вещества мозжечка, хвостатых ядер, скор­лупы, бледных шаров и ствола мозга статистически достоверных различий не выявлено (p>0,05).

**Выводы**

Нами установлено, что следующие МРТ-симптомы встречались в группе пациентов с БМН достоверно чаще: повышение сигнала на Т2-взвешенном изображении в области продолговатого мозга; повышение сигнала в режи­ме FLAIR - в прецентральной извилине и внутренней капсуле; двустороннее снижение интенсивности сигнала в режиме FLAIR, связанное с отложением железа в прецентральной извилине; двустороннее снижение фракционной анизотропии на уровне внутренней капсулы; повышение сигнала на Т2-взве- шенных и FLAIR-изображениях от экстрамоторных зон.

При волуметрическом исследовании выявлено статистически значимое различие объема таламусов между группой пациентов с БМН и контрольной группой. В группе пациентов с БМН объемы левого и правого таламусов мень­ше, чем в контрольной группе, на 7,1% и 8,8% соответственно.

Полученные данные указывают на системность нейродегенеративного процесса при болезни моторного нейрона, свидетельствуя о поражении не только пирамидных проводящих путей, но и других подкорковых структур и зон коры. Этим могут быть объяснены выявляемые при БМН нейропсихо­логические нарушения, а также несвязанные с парезами или спастичностью двигательные нарушения.

**Литература**

1. Frontostriatal deficit in Motor Neuron Disease/Amyotrophic Lateral Sclerosis (MND/ALS). G. Buoiano, P. Bongioanni, M. Magoni, M.C. Carboncini, B. Rossi (2003). [Conference Poster] Электронный ресурс: <http://cogprints.org/3129/1/> Frontostriatal\_Deficit\_in\_MND-ALS.pdf [дата доступа 01.12.2017]
2. Impaired action knowledge in amyotrophic lateral sclerosis. Grossman M, Anderson C, Khan A, Avants B, Elman L, McCluskey L. // Neurology. 2008;71(18):1396-1401.
3. Рушкевич Ю.Н. Особенности произвольного постурального контроля при болезни моторного неврона по данным видеоанализа движений / Ю.Н. Рушкевич, И.С. Гурский, С.А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. -2018, том 8, №3. С. 354-363.
4. Valdes Hernandez M., Allerhand M., Glatz A., Clayson L., Munoz Maniega S., Gow A., Royle N., Bastin M., Starr J., Deary I., Wardlaw J. Do white matter hyperintensities mediate the association between brain iron deposition and cognitive abilities in older people? 1202-1209 (2016). doi:10.1111/ene.13006
5. Barritt, A. W., Gabel, M. C., Cercignani, M. & Leigh, P. N. Emerging Magnetic Resonance Imaging Techniques and Analysis Methods in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Front. Neurol. 9, 1065 (2018).
6. Cho, T. et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in the Brain.
7. Fischl B. FreeSurfer // NeuroImage. 2012; 62(2): 774-781. doi: 10.1016/ j.neuroimage.2012.01.021.
8. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https:// [www.R-project.org/](http://www.R-project.org/).

Для записей

Научное издание

**Актуальные проблемы  
неврологии и нейрохирургии**

Рецензируемый сборник научных трудов

*Основан в 1999 году*

Выпуск 21

Компьютерная верстка *Д. В. Нужин*Стильредактор *О. А. Алексеева*Ответственный за выпуск *Ю. Ф. Багаутдинова*

Подписано в печать 29.12.2018. Формат 60 x 84 1/16. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 14,42, уч-изд. л. 13,70. Тираж 100 экз. Заказ .

Унитарное предприятие «Профессиональные издания».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/318 от 23.04.2014.

Ул. Кнорина, 17, 220049, г. Минск, Республика Беларусь.

Производственное дочернее унитарное предприятие  
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий  
№ 2/18 от 26.11.2013.

Пл. Свободы, 23-103, 220030, г. Минск, Республика Беларусь.