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 23

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

Минск  
«Профессиональные издания»  
2020

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, 2020

© Оформление. УП «Профессиональные издания», 2020

Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Белая С.А., Козырева И.В.

Влияние длительного приема кетогенной диеты на соматический статус и темпы физического развития пациентов детского возраста, больных фармакорезистентной эпилепсией 6

*Рыбалко С.С., Майтак М.П.*

[Автоматизированная инфракрасная пупиллометрия как метод нейромониторинга: обзор литературы 20](#bookmark16)

*Павлюкович С.В., Рыбалко С.С.*

[Системный воспалительный ответ и церебральная недостаточность: обзор литературы 30](#bookmark29)

*Герасименко М.А., Жукова Т.В., Макаревич С.В., Тесаков Д.К.,*

*Пустовойтов К.В., Зайцев В.А., Дребенкова И.В.*

Влияние содержания микроэлементов в сыворотке крови

у детей с врожденными деформациями позвоночника на особенности течения заболевания 47

*Сенько К.В.*

[Нейровизуализация при ишемическом инсульте 62](#bookmark54)

*Короткевич Е.А., Нечипуренко Н.И.*

[Проблемы диагностики и лечения невропатии срединного нерва в области запястного канала 76](#bookmark64)

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

[Новые представления о водном обмене центральной нервной системы и коррекции его нарушений 85](#bookmark70)

*Сидорович Р.Р., Головко А.М., Борисейко А.В., Белякович Т.Н.* Результаты лечения пациентов с опухолями спинного мозга 93

*Станкевич С.К., Шанько Ю.Г., Журавлёв В.А., Рубахов А.М.*

Результаты хирургического лечения патологии основания черепа передней черепной ямки с применением персонифицированных

эндоскопических хирургических доступов 103

*Родич А.В., Смеянович А.Ф., Капацевич С.В., Щемелев А.В., Сусленков П.А.*

[Особенности диагностики и хирургического лечения каверном головного мозга 114](#bookmark96)

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

Эффективность показателя транскраниального дуплексного сканирования

и концентрации эндотелина-1 в прогнозировании послеоперационных инфарктов головного мозга 122

Ставбуник С.В., Куликова С.Л., Талабаев М.В.

[Отмена антиэпилептических лекарственных средств у детей после хирургического лечения эпилепсии: обзор литературы 135](#bookmark110)

*Левшук О.Н., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Дмитриев В.В.* Редкая причина инфаркта мозга у ребенка - малая травма головы 145

*Мирзоян А.Р., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Змачинская О.Л., Забродец Г.В.* Конгенитальный миастенический синдром: описание клинического случая 152

*Марьенко И.П., Лихачев С.А., Усова Н.Н., Можейко М.П.*

[Технологии виртуальной реальности в комплексной медицинской реабилитации пациентов после инсульта 160](#bookmark144)

*Чернуха Т.Н., Лихачев С.А.*

[Нарушение сенсорного восприятия в клинической картине мышечных дистоний 169](#bookmark156)

*Галиевская О.В., Мальгина Е.В., Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.*

[Функция внешнего дыхания у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (НМЗ) 179](#bookmark163)

*Борисенко А.В.*

[Коморбидные факторы и их влияние на течение некоторых цервикогенных хронических болевых синдромов 188](#bookmark173)

[*Рыбакова В.Д.* Эпилепсия и врожденный порок сердца: клинический случай 193](#bookmark179)

*Ахремчук А.И., Сидорович Р.Р., Рубахов А.М.*

Интраоперационная флуоресцентная видеоангиография с индоцианином зеленым при микрохирургическом клипировании аневризм сосудов головного мозга. Опыт применения 203

*Журавлев В.А., Акмырадов С.Т., Шанько Ю.Г.,*

*Радюк Д.В., Данилова Л.И., Танин А.Л., Смеянович В.А.* Эволюция подходов к лечению акромегалии 212

*Сидорович Р.Р., Боярчик В.П., Алексеевец В.В., Терехов В.С., Щемелев А.В.* Фасеточный синдром. Радиочастотная денервация фасеточных суставов 224

*Лобановская О.Н., Сидорович Р.Р., Василевич Э.Н., Родич А.В., Терехов В.С., Ракоть Г.Ч.*

[Опыт применения краниотомии в сознании в нейрохирургической практике 236](#bookmark225)

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

Когнитивные вызванные потенциалы Р300 и электроэнцефалография в оценке нейропластичности головного мозга при рецидивирующих вертеброгенных поясничных дорсалгиях 245

*Веевник Е.В., Лихачев С.А., Еленская С.В.*

[Сложные случаи в дифференциальной диагностике пароксизмальных состояний: пароксизмальные дискинезии 257](#bookmark244)

*Анацкая Л.Н., Гончаров Н.В., Матусевич Л.И., Марченко С.В., Забаровский В.К.*

Изучение уровней циркулирующих эндотелиальных микрочастиц, провоспалительных цитокинов и фактора фон Виллебранда

у пациентов в остром периоде лакунарных инфарктов мозга 266

*Капацевич С.В., Смеянович А.Ф., Танин А.Л., Родич А.В., Кисурин Е.В.*

[Результаты хирургического и комбинированного лечения артериовенозных мальформаций головного мозга (опыт последних лет) 275](#bookmark264)

*Кабиров Д.А., Сидорович Р.Р., Тельцов Г.В., Пархач Л.П., Подвойская Н.Ю.*

[Опыт лечения диссекционных артериальных аневризм интракраниальной локализации с использованием эндоваскулярных методов 288](#bookmark276)

*Марьенко И.П., Лихачев С.А., Глеб О.В.*

[Вестибулярная дисфункция при мигрени: нейрофизиологические паттерны 297](#bookmark286)

*Ващилин В.В., Лихачев С.А.*

[Диагностика синдрома беспокойных ног с использованием анкетированного опроса 312](#bookmark300)

*Боярчик В.П., Подвойская Н.Ю., Пархач Л.П.*

[Радиочастотная абляция в лечении хронических болевых синдромов различной этиологии 318](#bookmark312)

УДК 616.853-053-07-08

Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Белая С.А., Козырева И.В. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S., Belaja S., Kozyreva I.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Влияние длительного приема кетогенной диеты на соматический статус и темпы физического развития пациентов детского возраста, больных фармакорезистентной эпилепсией

The Effect of Long-Term Intake of a Ketogenic Diet on the Somatic Status and Pace of Physical Development in Pediatric Patients with Drug-Resistant Epilepsy

Резюме

Изучение немедикаментозных методов лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов детского возраста является одним из наиболее пер­спективных направлений в современной неврологии. Кетогенная диета, представляющая собой рацион, основанный на жирах, нормальном уровне белков и резком ограничении углеводов, позволяет улучшить контроль над припадками посредством изменения обмена веществ пациента. За послед­ние десятилетия был выполнен ряд исследований, подтверждающих наличие у кетогенной диеты достоверного противосудорожного эффекта. При этом в силу малой изученности длительного влияния кетогенной диеты на организм пациентов данный метод все еще применяется ограниченно. В статье приво­дятся результаты наблюдения за 24 пациентами детского возраста, в течение полутора лет получавших с противосудорожной целью кетогенную диету. Вы­полнена оценка влияния длительного приема кетогенного рациона на сома­тический статус и темпы физического развития пациентов детского возраста, больных фармакорезистентной эпилепсией.

**Ключевые слова:** дети, кетогенная диета, фармакорезистентная эпилепсия, соматический статус, физическое развитие.

Abstract

The study of non-drug methods of treatment of drug-resistant epilepsy in pediatric patients is one of the most promising areas in modern neurology. The ketogenic diet, which is a diet based on fat, normal protein levels and severe carbohydrate restriction, improves seizure control by altering the patient’s metabolism. Over the past few decades, a number of studies have been performed confirming the presence of a significant anticonvulsant effect in the ketogenic diet. At the same time, due to the lack of knowledge of the long-term effect of the ketogenic diet on the patient’s body, this method is still limited. The article presents the results of observation of 24 pediatric patients who received a ketogenic diet with anticonvulsant purposes for a year and a half. The impact of long-term intake of a ketogenic diet on the somatic status and rate of physical development of pediatric patients with drug-resistant epilepsy was assessed.

**Keywords:** children, ketogenic diet, drug-resistant epilepsy, somatic status, physical development.

Введение

Наличие у пациента детского возраста фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) является показанием к применению немедикаментозных методов ле­чения, одним из которых является кетогенная диета (КД) [7, 9, 19, 20]. Счита­ется, что КД реализует свой терапевтический потенциал через эндогенные противосудорожные механизмы, активируемые кетоновыми телами, полине- насыщенными жирными кислотами и глюкозой [19, 20]. За последние полвека применения КД был проведен ряд исследований, демонстрирующих наличие у КД достоверного противосудорожного эффекта, особенно при применении у детей [5, 7, 10]. При этом большинство авторов сходятся во мнении, что при­ем КД позволяет достичь снижения частоты припадков на 50% примерно у половины пациентов [13, 16, 21]. Распространенное среди врачей и родителей пациентов мнение о том, что КД сопряжена с высоким риском развития неже­лательных реакций (НР), становится непреодолимой преградой между ребен­ком, страдающим труднокурабельной эпилепсией, и потенциально эффектив­ным методом лечения [6, 13, 18]. Действительно, КД, как и любой другой метод лечения, имеет риск развития ряда НР, в большинстве своем опосредованных длительным приемом кетогенного рациона. Отдаленные НР являются след­ствием длительно приема рациона, насыщенного жирами, и вызываемого им хронического кетоза [16, 18]. При длительном приеме КД чаще всего воз­можно развитие такой НР, как дислипидемия [2, 4, 13, 18]. Бытует мнение, что КД нефизиологична и длительный прием основанного на липидах рациона неизбежно ведет к дислипидемии и атеросклерозу [2, 4, 13, 18]. Но действи­тельно ли это так? В различных исследованиях количество пациентов, у кото­рых на фоне длительного приема с противосудорожной целью КД развилась дислипидемия, составило 10-60% [12, 13]. В ходе нескольких исследований было установлено, что прием КД в течение 6 месяцев привел к достоверному изменению средних по выборке показателей липидограммы [12, 13]. Данная проблема была освещена в 2003 г. в работе P.O. Kwiterovich: так, у детей, по­лучавших с противосудорожной целью КД, средний уровень ХС изменился с 4,5 до 6 ммоль/л, уровень ЛПВП с 1,5 до 1,25 ммоль/л, уровень ЛПНП с 2,6 до 3,8 ммоль/л, уровень ТГ с 2,5 до 4 ммоль/л, а КА вырос с 2 до 3,8 [3]. О влиянии на жировой состав крови длительного приема КД, например более 5 лет, прак­тически ничего не известно, а данные, приведенные в единичных публикациях на эту тему, сопоставимы с данными, описывающими сроки 6-12 месяцев [6]. По данным международной научной литературы, прием КД в некоторых слу­чаях может оказать негативное влияние на такие внутренние органы, как поч­ки, печень и сердце, а также привести к анемии, гипопротеинемии, замедле­нию темпов роста, снижению или, наоборот, увеличению массы тела пациента [11]. Есть мнение, что прием КД может ухудшить экскреторную функцию по­чек, а также спровоцировать токсический гепатит [13, 16].

**Цель исследования**

Оценить безопасность длительного приема кетогенного рациона посред­ством изучения динамики соматического статуса и темпов физического раз­вития детей, получавших КД для лечения ФРЭ.

**Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находилось 24 пациента, принимающих КД для лечения ФРЭ. Критерием включения в исследование было наличие у пациен­та ФРЭ, письменного информированного согласия законных представителей пациента, а также отсутствие соматических противопоказаний (согласно ре­комендациям Международной группы, исследующей КД) [7, 13]. Противопока­занием к применению КД является наличие у пациента почечной и/или пече­ночной недостаточности (любой степени). Также не рекомендуется применять КД для лечения ФРЭ у пациентов с тяжелым общесоматическом статусом, обу­словленным инфекционным заболеванием, кахексией и/или терминальным состоянием [7, 13].

Все пациенты получали КД 3:1, разработанную для них врачом-диетоло­гом. Этап инициации КД происходил на базе РНПЦ неврологии и нейрохирур­гии с последующим переходом на амбулаторный этап лечения. Суммарная частота припадков за квартал до начала КД выступила в качестве исходного показателя, относительно которого в дальнейшем рассчитывалось сниже­ние частоты припадков. Терапевтический эффект считался достигнутым при снижении частоты припадков >50%. Полученные данные о частоте приступов в абсолютных числах как до начала лечения, так и в ходе диетотерапии были конвертированы в проценты, за 100% была принята исходная частота припад­ков до начала приема КД.

Оценка влияния КД на липидный профиль крови производилась по дан­ным липидограммы, изучены такие показатели, как холестерин (ХС), тригли­цериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низ­кой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности (КА). Воздействие КД на функции почек пациентов оценивалось по биохимическому анализу крови (БАК), посредством изучения динамики уровней продуктов азотистого обме­на - креатинина и мочевины, а также электролитов, таких как натрий, калий, хлор и кальций. Для мониторинга печеночного профиля следили за уровнями альбумина и белка, отражающими белково-синтетическую функцию печени, а также косвенно демонстрирующими обеспеченность организма пациента белком на кетогенном рационе. В качестве маркеров возможного токсиче­ского гепатита были выбраны показатели, отражающие цитолиз печеночных клеток: АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина. Оценка влияния КД на эри­тропоэз производилась по данным ОАК: уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрита.

Физическое развитие пациента оценивали при помощи специальных цен- тильных таблиц до начала КД, а также спустя 2, 4 и 6 кварталов от начала лече­ния. Показатели роста и веса пациента, попавшие в 25-75 центили, считались нормальным, ниже 25 ценитиля - низкими, а выше 75 центиля - высокими.

Первоначальный анализ данных осуществлялся при помощи методов описательной статистики и проверки нормальности распределения [22]. Нор­мальность распределения оценивали по критерию Колмогорова - Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерию Шапиро - Уилка, визуальному анализу гистограмм и графиков нормальной вероятности [22]. Полученные в ходе ис­следования данные не имели нормального распределения, вследствие чего для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна - Уитни (U-критерий) для незави­симых групп, критерий Вилкоксона (t-критерий) для зависимых групп, кри­терий Краскела - Уоллиса (Н-критерий) для сравнения между несколькими группами, точный критерий Фишера - для оценки качественного признака, метод ранговой корреляции Спирмена (rs) - для оценки взаимосвязи между показателями [22]. Количественные результаты исследования приведены со­гласно рекомендациям для ненормального распределения: медиана, нижний (25 процентиль) и верхний (75 процентиль) квартили [22]. Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез было принято за 0,05 [22]. Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с использованием пакета прикладных программ «^а^^са 8».

Результаты и обсуждение

**Противосудорожное действие кетогенной диеты**. В ходе исследования КД была успешно инициирована у 24 пациентов, все они продолжили прием КД на амбулаторном этапе. Нами получена достоверная динамика относитель­но исходных данных: за первый квартал лечения медиана снижения частоты припадков составила 48% [24,1; 86,5] (Wilcoxon-test, р<0,05), за второй - 44,2% [23,9; 85,9] (р<0,05), за третий - 48% [24,5; 84,5] (р<0,05), за четвертый - 49,5% [24,8; 84,3] (р<0,05) и за шестой - 50% [23; 81] (р<0,05). При этом достоверных отличий по противосудорожному действию КД между всеми кварталами на­блюдения не получено (Kruskal - Wallis test, р=0,9). Полученные нами данные о влиянии КД на частоту припадков были сопоставимы с результатами ряда зарубежных исследований [5, 7, 10].

**Оценка влияния кетогенной диеты на липидный профиль крови.** В исследуемой нами выборке медианы исходных показателей жирового обмена были следующие: ХС 4,3 ммол/л [LQ 4; UQ 4,9], ТГ 1,8 ммол/л [LQ 1,5; UQ 2], ЛПНП 3 ммол/л [LQ 2,3; UQ 3], ЛПВП 1,8 ммол/л [LQ 1,6; UQ 1,9] и КА 2 [LQ 1,7; UQ 2,3]. В ходе исследования отмечена достоверная динамика всех показателей липидного обмена крови. Последующий внутригрупповой ана­лиз выявил, что достоверные изменения в липидограмме развиваются за пер­вый квартал приема кетогенного рациона и остаются стабильными в дальней­шем. Исходя из этого, получены медианы показателей липидограммы за весь период наблюдения. Все полученные данные приведены в таблице 1.

Изучив влияние КД на липидный профиль у исследуемой выборки, можно сделать вывод о том, что полученные данные были сравнимы с уже имеющим­ся общемировым опытом [2, 4, 15]. В ходе лечения прием КД привел к досто­верному увеличению содержания ХС, ТГ, ЛПНП и снижению ЛПВП. При этом необходимо отметить, что в исследуемой выборке годовые медианы таких ключевых показателей липидограммы, как ХС и КА, превысили рекомендуе­мые уровни на 8 и 13% соответственно, а медианы годовых уровней ЛПНП и ЛПВП были в начальных числах диапазона «условного риска».

Но правомочно ли интерпретировать данные, полученные у пациентов с основанным на жирах рационом, с позиции норм, созданных для человека, находящегося на обычном питании, где основным источником энергии яв­ляются углеводы? Кроется ли за повышением содержания липидов в крови в ходе лечения ФРЭ с применением КД истинная угроза для сосудов пациента или же данная дислипидемия является всего лишь нормальным отражением метаболизма большого количества жиров в условиях ограничения углеводов? Вопрос о потенциальном атерогенном действии КД был тщательно изучен за последнее десятилетие и нашел свое отражение в работах Kapetanakis, Doksoz и Ozdemir, продемонстрировавших, что у детей, принимающих с противосудо-

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **До начала кд** | **1 кв.** | **II кв.** | **III кв.** | **IV кв.** | **VI кв.** | **Различия между кв.** | **Медина за весь период наблюдения** |
| хс, ммоль/л | 4,3 [4; 4,9] | 5,5 [5; 6]\* | 5,6 [5; 6]\* | 5,5 [5; 5,9]\* | 5,4 [4,9; 6]\* | 5,6 [5; 6,1]\* | р=0,99 | 5,6 [5; 6] |
| ТГ, ммоль/л | 1,8 [1,5; 2]\* | 3 [2,9; 3,9]\* | 3 [3;4,4]\* | 3,2 [2,9; 4]\* | 3,1 [2,9; 3,8]\* | 3 [2,9; 4]\* | р=0,98 | 3,1 [2,9; 4] |
| ЛПНП, ммоль/л | 3 [2,2; 3]\* | 3,4 [3; 4,1]\* | 3,3 [3,1; 3,8]\* | 3,3 [3,1; 4,1]\* | 3,3 [3; 3,8]\* | 3,3 [3; 3,9]\* | р=0,9 | 3,3 [3; 3,9] |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,8 [1,6; 1,9]\* | 1,5 [1,4; 1,5]\* | 1,4 [1,3; 1,5]\* | 1,5 [1,4; 1,6]\* | 1,4 [1,4; 1,5]\* | 1,4 [1,4; 1,6]\* | р=0,97 | 1,4 [1,4; 1,6] |
| КА | 2 [1,7; 2,3] | 3,4 [2,9; 3,8]\* | 3,4 [3; 3,9]\* | 3,4 [2,8; 3,8]\* | 3,4 [2,9; 3,9]\* | 3,3 [2,7; 3,8]\* | р=0,95 | 3,4 [2,9; 3,8] |

**Таблица 1**

**Динамика данных липидограммы в ходе применения кетогенной диеты. Me [LQ; UQ].**

Примечания:

\* имеется достоверная разница относительно данных до начала КД по t-критерию Вилкоксона, р<0,05;

х нет достоверной разницы между всеми кварталами лечения по Н-критерию Краскела - Уоллиса, р>0,05.

Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии

рожной целью КД, несмотря на наличие дислипидемии (сопоставимой с дан­ными нашего исследования), за 6 и 12 месяцев наблюдения не обнаружено характерных для атеросклероза изменений в стенке сонных артерий и аорты [2, 4, 15]. Подобный парадокс может быть трактован с позиции современной концепции атерогенеза, представляющей патогенез атеросклеротического поражения сосудов как сложный и многоступенчатый каскад, для реализа­ции которого необходима не только дислипидемия, но и провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опу­холей альфа [17]. Именно благодаря наличию у КД доказанной способности к нейтрализации провоспалительного цитокинового каскада объясняется от­сутствие атеросклеротических изменений в сосудах на фоне длительной ста­бильной дислипидемии. По сути, КД не вносит ничего кардинально нового, а лишь имитирует процессы, в частности хроническую нехватку углеводов, ин­тенсивный липолиз и кетогенез, возникающие в организме в ответ на длитель­ное голодание, т. е. дефицит энергии. Вероятно, эволюционно предусмотрено, что при вынужденной необходимости длительное использование липидов в качестве источника энергии является физиологическим, о чем свидетельству­ет наличие у КД эффекта, нивелирующего атерогенез.

**Оценка влияния кетогенной диеты на функции печени.** Влияние при­ема кетогенного рациона на функции печени было изучено по параметрам, отражающим белок-синтетическую функцию печени, и по маркерам токсиче­ского гепатита. В ходе исследования не получено достоверного негативного влияния на показатели печеночного обмена (таблица 2).

Все вышеприведенные результаты демонстрируют, что прием КД в тече­ние полугода не оказал достоверного влияния на функцию печени у пациен­тов, принимающих КД для лечения ФРЭ.

**Оценка влияния кетогенной диеты на функции почек.** Как до начала КД, так и за весь период исследования уровни креатинина, мочевины и элек­тролитов (Na, K, Ca, Cl) в сыворотке крови у всех пациентов были в пределах нормы. Не получено достоверного негативного влияния на показатели почеч­ного обмена у пациентов, получающих кетогенный рацион (таблица 3).

Все вышеуказанное демонстрирует, что прием КД в течение 18 месяцев не оказал достоверного влияния на функцию почек пациентов детского возрас­та, принимающих КД для лечения ФРЭ.

**Оценка влияния кетогенной диеты на эритропоэз.** По данным ОАК, медиана исходного уровня гемоглобина в исследуемой группе была 127,5 г/л [121; 132]. В ходе исследования не зафиксировано статистически значи­мых изменений уровня гемоглобина. Достоверных отличий по уровню гемоглобина между кварталами не обнаружено (U-критерий, р=0,96). До начала лечения медиана уровня эритроцитов в исследуемой группе была

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Норма** | **До начала КД** | **1 кв.** | **II кв.** | **III кв.** | **IV кв.** | **VI кв.** | **Раз­личия между кв.** |
| Альбумин, г/л | 35-52 | 44 [43; 45,5] | 42 [41; 43,9]\* | 42 [40,5; 44]\* | 42,1 [41; 44]\* | 41,3 [41; 44,5]\* | 42 [41; 42,5]\* | р=0,97 |
| Общий белок, г/л | 57-80 | 72,8 [68; 75] | 68 [66; 71]\* | 67 [65; 69,5]\* | 68 [65,5; 71]\* | 66,5 [65; 70,2]\* | 68 [64; 70,1]\* | р=0,84 |
| АЛТ, ЕД/л | 0-50 | 14,3 [10,2; 19,8] | 14 [12; 19,4] | 17,5 [15,5; 20] | 15,5 [14; 24] | 15 [14; 18] | 16 [12; 21] | р=0,28 |
| ACT, ЕД/л | 0-50 | 23 [19; 25] | 21,5 [19; 26,7] | 22,6 [21; 25,6] | 23 [19,6; 28] | 21 [18,5; 24,1] | 23,1 [21; 24,5] | р=0,82 |
| Прямой билирубин, мкмоль/л | 0-3,4 | 1,1 [1; 1,9] | 1,6 [1,2; 2]\* | 1,6 [1,1; 2]\* | 1,7 [1,1; 2]\* | 1,4 [1,2; 2,1]\* | 1,5 [1,2;2]\* | р=0,98 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 5-21 | 5,5 [4,6; 6,5] | 6 [4,3; 8,2] | 6 [4,2; 8,5] | 5,2 [4,3; 7,6] | 5 [4; 7,8] | 5,7 [4,2; 7,1] | р=0,9 |

**Таблица 2**

**Динамика данных печеночного профиля в ходе применения кетогенной диеты. Me [LQ; UQ]**

Примечания:

\* имеется достоверная разница относительно данных до начала КД по t-критерию Вилкоксона, р<0,05; х нет достоверной разницы между 1-м и 2-м кварталами лечения по U-критерию Манна - Уитни, р>0,05.

Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии

**Таблица 3**

**Динамика данных почечного профиля в ходе применения КД, Me [LQ; UQ]**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Норма** | **До начала КД** | **1 кв.** | **II кв.** | **III кв.** | **IV кв.** | **VI кв.** | **Раз­личия между кв.** |
| Креатинин, мкмоль/л | 21-65 | 41 [36,5; 51] | 44 [37; 54] | 40,6 [36,5; 49] | 41,1 [37; 45] | 42 [38; 48,5] | 41,5 [36; 52] | р=0,8 |
| Мочевина, ммоль/л | 1,8-6,4 | 5 [4,2; 6] | 5 [4,3; 5,2] | 5,1 [4,3; 5,6] | 5 [4,1; 5,3] | 5 [4,2; 5,5] | 5,1 [4,2; 6] | р=0,58 |
| Натрий, ммоль/л | 130-156 | 141 [139; 145] | 141 [140; 142] | 142 [140; 145] | 141,6 [140; 144] | 141,5 [140;  144] | 141 [139; 144] | р=0,65 |
| Калий, ммоль/л | 3,6-5,3 | 4,6 [4,4; 4,9] | 4,4 [4,2; 4,9] | 4,5 [4,3; 5] | 4,7 [4,43; 4,9] | 4,6 [4,3; 4,9] | 4,7 [4,4; 4,8] | р=0,72 |
| Хлор, ммоль/л | 95-110 | 105 [102; 106] | 106 [104; 106] | 105 [103; 106] | 105 [104; 106] | 105 [104;  106] | 105 [102; 106] | р=0,83 |
| Кальций, ммоль/л | 2-2,6 | 2,46 [2,38;  2,54] | 2,4 [2,3; 2,41] | 2,4 [2,35; 2,4] | 2,4 [2,38; 2,4] | 2,4 [2,33; 2,4] | 2,4 [2,35; 2,5] | р=0,69 |

Примечания:

\* нет достоверной разницы относительно данных до начала КД по t-критерию Вилкоксона, р<0,05;

х нет достоверной разницы между всеми кварталами лечения по U-критерию Манна - Уитни, р>0,05.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Норма** | **До начала кд** | **1 кв.** | **II кв.** | **III кв.** | **IV кв.** | **VI кв.** | **Раз­личия между кв.** |
| Гемоглобин, г/л | 120-170 | 127,5 [121;  132] | 125,5 [122;  133] | 127 [121; 134] | 126 [120,5; 133] | 125 [121;  131] | 127 [122;  133] | р=0,97 |
| Эритроциты, 1012 клеток/л | 3,7-5,1 | 4,43 [4,1; 4,55] | 4,35 [4,15; 4,6] | 4,3 [4,1; 4,5] | 4,4 [4,15; 4,6] | 4,38 [4,2;  4,5] | 4,36 [4,2; 4,6] | р=0,98 |
| Гематокрит, % | 33-49 | 38,9 [36,9;  40,8] | 38,7 [36,9;  40,5] | 38,2 [37,2; 40,9] | 39 [37; 40] | 38,2 [36,4;  40,7] | 38,7 [36,9;  40,1] | р=0,99 |

Примечания:

\* нет достоверной разницы относительно данных до начала КД по t-критерию Вилкоксона, р>0,05;

х нет достоверной разницы между 1 -м, 2-м и 4-м кварталами лечения по U-критерию Манна - Уитни, р>0,05.

Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии

4,43\*1012 клеток/л [LQ 4,1; UQ 4,55]. В ходе исследования не зафиксировано статистически значимых изменений уровня эритроцитов. Достоверных отли­чий по уровню эритроцитов между кварталами не обнаружено (U-критерий, р=0,98). Исходный уровень гематокрита в исследуемой группе был 38,9% [LQ 36,9; UQ 40,8]. В ходе исследования не зафиксировано статистически значи­мых изменений уровня гематокрита. Достоверных отличий по гематокриту между кварталами не обнаружено (U-критерий, р=0,99). Результаты исследо­вания эритропоэза за полугодие приема КД приведены в таблице 4.

Все вышеуказанное демонстрирует, что прием КД в течение полугодия не привел к развитию анемии у пациентов, принимающих КД для лечения ФРЭ.

**Оценка влияния кетогенной диеты на темпы физического разви­тия.** До начала приема КД у 17 пациентов (70,8%) рост был в диапазоне 25­75 центилей, а у 7 (29,2%) рост был ниже 25 центиля. Через два квартала при­ема КД по-прежнему у 17 (70,8%) пациентов рост соответствовал 25-75 цен- тилю, а у 7 (29,2%) рост был ниже 25 центиля. Через год от начала лечения у 18 (75%) пациентов рост соответствовал нормальному диапазону в 25­75 центилей, а у 6 (25%) рост был ниже 25 центиля. Через полтора года на­блюдения у 18 (75%) пациентов рост соответствовал нормальному диапазо­ну в 25-75 центилей, а у 6 (25%) рост был ниже 25 центиля. При сравнении с исходными данными статистически значимых отличий по количеству па­циентов с ростом ниже 25 центиля за второй (F-критерий, р=0,62), четвер­тый (F-критерий, р=0,5) и шестой (F-критерий, р=0,5) кварталы не получено (таблица 5).

**Таблица 5**

**Динамика роста пациентов, получающих КД**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| До начала КД | | II кв. | | р |
| <25 цент. | 25-75 цент. | <25 цент. | 25-75 цент. |
| 7 | 17 | 7 | 17 | 0,62\* |
| До начала КД | | IV кв. | |  |
| <25 цент. | 25-75 цент. | <25 цент. | 25-75 цент. |  |
| 7 | 17 | 6 | 18 | 0,5\* |
| До начала КД | | VI кв. | |  |
| <25 цент. | 25-75 цент. | <25 цент. | 25-75 цент. | 0,5\* |
| 7 | 6 | 6 | 18 |  |

Примечание: \* нет достоверных отличий между группами по точному критерию Фишера, p>0,05.

До начала приема КД у 16 пациентов (66,7%) вес был в диапазоне 25-75 цен- тилей, у 8 (33,3%) вес был ниже 25 центиля. По прошествии двух кварталов приема кетогенного рациона у 16 (66,7%) пациентов вес соответствовал 25­75 центилю, у 8 (33,3%) вес был ниже 25 центиля. Спустя четыре квартала от на­чала лечения у 18 пациентов (75%) вес соответствовал диапазону в 25-75 цен- тилей, а у 6 (25%) вес был ниже 25 центиля. Через полтора года наблюдения у 17 (70,8%) пациентов вес соответствовал нормальному диапазону в 25­75 центилей, а у 7 (29,2%) рост был ниже 25 центиля. При сравнении с исход­ными данными статистически значимых отличий по количеству пациентов с весом ниже 25 центиля за второй (F-критерий, р=0,62), четвертый (F-критерий, р=0,38) и шестой (F-критерий, р=0,5) кварталы не получено (таблица 6).

**Таблица 6**

**Динамика веса пациентов, получающих КД**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| До начала КД | | II кв. | | р |
| <25 цент. | 25-75 цент. | <25 цент. | 25-75 цент. |
| 8 | 16 | 8 | 16 | 0,62\* |
| До начала КД | | IV кв. | |  |
| <25 цент. | 25-75 цент. | <25 цент. | 25-75 цент. |  |
| 8 | 16 | 6 | 18 | 0,38\* |
| До начала КД | | VI кв. | |  |
| <25 цент. | 25-75 цент. | <25 цент. | 25-75 цент. | 0,5\* |
| 8 | 16 | 7 | 17 |  |

Примечание: \* нет достоверных отличий между группами по точному критерию Фишера, p>0,05.

Полученные результаты демонстрируют, что за 18 месяцев приема КД не оказала достоверного влияния на физическое развитие у исследуемой груп­пы детей.

**Заключение**

За полтора года лечения прием кетогенного рациона позволил достичь снижения частоты припадков на 50% [23; 81] (Wilcoxon-test, р<0,05). Выявлен­ная в ходе исследования дислипидемия была сопоставима с уже имеющимися мировыми данными, и с учетом современной концепции атерогенеза и до­казанного антиатерогенного действия КД не представляет угрозы для паци­ентов. В течение 18 месяцев приема КД у исследуемой группы не выявлено статистически значимого влияния на эритропоэз. Также не отмечено досто­верного негативного влияния КД на функции почек и печени. За весь период наблюдения у КД не было обнаружено статистически значимого влияния на темпы физического развития пациентов. Совокупность вышеуказанных дан­ных свидетельствует о том, что КД - эффективный и безопасный немедикамен­тозный метод лечения ФРЭ у пациентов детского возраста.

Литература

1. Bough, K. J. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet / K. J. Bough, J. M. Rho// Epilepsia. - 2007. - Vol. 48, iss. 1.-P. 43-58.
2. Does ketogenic diet have any negative effect on cardiac systolic and diastolic functions in children with intractable epilepsy? : One-year follow-up results // R. Ozdemir [et al.] // Brain Dev. - 2016. - Vol. 38, iss. 9. - P. 842-847.
3. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children / P. O. Kwiterovich Jr. [et al.] // JAMA. - 2003. - Vol. 290, iss. 7. - P. 912-920.
4. Effects of ketogenic diet on vascular function / M. Kapetanakis [et al.] // Eur. J. Paediatr. Neurol. - 2014. - Vol. 18, iss. 4. - P. 489-494.
5. Freeman, J. The ketogenic diet: One decade later / J. Freeman // Pediatrics. - 2007. - Vol. 119, iss. 3. - P. 535-543.
6. Groesbeck, D. K. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy / D. K. Groesbeck, R. M. Bluml, E. H. Kossoff // Dev. Med. Child. Neurol. - 2006. - Vol. 48, iss. 12. - P. 978-981.
7. Hartman, A. L. Clinical aspects of the ketogenic diet / A. L. Hartman, E. P. Vining // Epilepsia. - 2007. - Vol. 41, iss. 1. - P. 31-42.
8. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy / K. Martin [et al.] [Electronic resource] // Cochrane database of systematic reviews. - 2012. - Mode of access: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub4>.
9. Kossoff, E. H. Worldwide use of the ketogenic diet / E. H. Kossoff, J. R. McGrogan // Epilepsia. - 2005. - Vol. 46, iss. 2. - P. 280-289.
10. Li, H. F. Therapeutic success of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: a meta-analysis / H. F. Li, Y. Zou, G. Ding // Iran J. Pediatr. - 2013. - Vol. 23, iss. 6. - P. 613-620.
11. Long-term impact of the ketogenic diet on growth and resting energy expenditure in children with intractable epilepsy / V. Groleau [et al.] // Dev. Med. Child. Neurol. - 2014. - Vol. 56, iss. 9. - P. 898-904.
12. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet / J. Nizamuddin [et. al] // J. Child. Neurol. - 2008. - Vol. 23, iss. 7. - P. 758-761.
13. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group / E. H. Kossof [et al.] // Epilepsia. - 2009. - Vol. 50, iss. 2. - P. 304-317.
14. Strafstrom, C. E. Epilepsy and the ketogenic diet / C. E. Strafstrom, J. M. Rho. - Totowa : Humana Press Inc, 2004. - 335 p.
15. The short-term effect of ketogenic diet on carotid intima-media thickness and elastic properties of the carotid artery and the aorta in epileptic children / О Doksoz [etal.] //J. Child. Neurol. -2015. - Vol. 30, iss. 12.-P. 1646-50.
16. To treat or not to treat drug-refractory epilepsy by the ketogenic diet? That is the question / M. Ulamek-Koziol [et al.] // Ann. Agric. Environ Med. - 2016. - Vol. 23, iss. 4. - P. 533-536.
17. Use of interleukin-1 blockers in pericardial and cardiovascular diseases / G. Emmi [et al.] // Curr. Cardiol. Rep. - 2018. - Vol. 20, iss. 8. - P. 61.
18. Vining, E. P. Long-term health consequences of epilepsy diet treatments / E. P. Vining // Epilepsia. - 2008. - Vol. 49, iss. 8. - P. 27-29.
19. Айвазян, С. О. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей / С. О. Айвазян, Е. Г. Лукьянова, Ю. С. Ширяев // Эпилеп­сия и пароксизмальные состояния. - 2014. - Т. 6, № 1. - С. 34-43.
20. Лихачёв, С. А. Теоретическое обоснование применения кетогенной диеты в лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей / С. А. Лихачёв, С. Л. Ку­ликова, И. И. Зайцев, С. А. Белая // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2017. - Т. 7, № 1. - С. 171-183.
21. Оценка противосудорожного действия кетогенной диеты у детей с фар­макорезистентной эпилепсией / С. А. Лихачёв, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // Неврология и нейрохирургия Восточная Евро­па. - 2019. - Т. 9, № 3. - С. 384-395.
22. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. - Москва : Медиа­Сфера, 2002. - 312 с.

УДК 616.831-005:617.721.5-009.81-036

Рыбалко С.С.1, Майтак М.П.2

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

Rybalka S.1, Maitak M. 2

1. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
2. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Автоматизированная инфракрасная пупиллометрия как метод нейромониторинга: обзор литературы

Automated Infrared Pupillometry

as a Neuromonitoring Method: Literature Review

Резюме

Цель этого обзора литературы - описать метод автоматической инфра­красной пупиллометрии и раскрыть потенциал его применения наряду с иными методами нейромониторинга. Тяжелое повреждение головного мозга вызывает изменения размера зрачка и его реактивности. Мидриаз, асимме­трия зрачков и их ареактивность коррелируют с повышенным внутричереп­ным давлением. Известно, что наличие или отсутствие зрачкового светового рефлекса после сердечно-легочной реанимации имеет решающее прогно­стическое значение. По сей день обследование зрачков основано преимуще­ственно на использовании ручек-фонариков с качественной оценкой и при­менением описательной градации зрачковых реакций. Этот метод неидеален, и его точность зависит от интенсивности, длительности, близости, ориентации светового стимула, а также от уровня бдительности пациента, остроты зрения и опыта врача, влияния изменений окружающего освещения. Количественное измерение размера и реакции зрачков с использованием автоматизирован­ных инфракрасных пупиллометров позволяет объективно оценить зрачки и может превосходить субъективную методику в точности. Размеры зрачка и количественное измерение его реактивности рассчитываются прибором и отображаются на экране сразу после каждого измерения. Возможность оценки измерений реактивности зрачка в динамике объективным способом дает нам новый неинвазивный метод мониторинга. Этот отличный диагности­ческий инструмент - все еще редкость в клинической практике.

**Ключевые слова:** нейромониторинг, зрачки, зрачковые рефлексы, инфра­красная пупиллометрия, внутричерепное давление, прогнозирование исхода.

Abstract

The aim of this review is to describe the infrared pupillometry and discuss potential applications in the monitoring of neurocritical patients. Severe brain injury causes alterations in pupil size and reactivity. Dilation, asymmetry of pupils and their unresponsiveness correlate with elevated intracranial pressure. The presence or absence of the pupillary light reflex following cardiopulmonary resuscitation has been shown to have a good prognostic value. Pupillary assessment was relied until present on manual, qualitative, examination, using manual penlights. This method is not ideal and its accuracy depends on intensity, duration, proximity, orientation of the light stimul and on the level of patient alertness, examiners sight and expierence, influence of changing ambient lighting. Quantitative examination with the use of automated infrared pupillometers allows an objective assessment of pupils and may be superior to manual subjective examination. Pupil size with variables of the pupillary light reflex and pupillary reflex dilation, is calculated by the instrument and displayed on a screen immediately after each measurement. The possibility of evaluating the changes in pupil reactivity in an early, objective and almost continuous way provides a new non-invasive monitoring method. This great diagnostic tool is still uncommon in clinical practice.

**Keywords:** neuromonitoring, pupils, eye reflexes, infrared pupillometry, intracranial pressure, outcome prediction.

Введение

В последнее время в арсенале нейрореаниматологов помимо методов оценки оксигенации и метаболизма мозга, оценки мозгового кровотока, из­мерения внутричерепного давления возрастающую популярность набирает метод автоматической инфракрасной пупиллометрии.

Оценка зрачков y пациентов в критическом состоянии - это неотъемле­мый компонент нейромониторинга, который имеет важнейшее диагности­ческое и прогностическое значение [1]. Анатомическое расположение ядер глазодвигательного нерва в среднем мозге вблизи медиальной части височ­ной доли, а также поверхностное расположение пупилломоторных воло­кон в составе глазодвигательного нерва делают эти структуры чрезвычайно чувствительными к компрессии [2]. По этим причинам любое тяжелое повреж­дение головного мозга (травма, внутричерепная гипертензия, гипоксия/ише- мия, кровоизлияние), которое вызывает сдавление ствола головного мозга, ведет к изменениям размера зрачка (анизокория) и его реактивности [3].

В клинической практике обследование зрачков основано преимуществен­но на использовании ручек-фонариков, но точность при использовании этих приспособлений ограничена некоторыми факторами (влияние изменений окружающего освещения; острота зрения и опыт врача; внимательность паци­ента и используемый световой стимул [играют роль интенсивность, продол­жительность, близость и направление стимула]), что в целом может снизить достоверность данного исследования [4]. Самое важное, что измерение реак­ции зрачка в этом случае не количественное, а качественное (т. е. «реагирует» / «не реагирует»), и применяется описательная градация (т. е. реакция зрачка на свет может быть «живая», «вялая» и т. д.).

**Зрачковые рефлексы**

Размер зрачков, аккомодация, даже окулярный кровоток и внутриглаз­ное давление тесно контролируются автономной нервной системой [5]. Раз­мер зрачков определяется активностью двух гладких мышц-антагонистов: a) m. sphincter pupillae, которая вызывает сокращение зрачка и активируется парасимпатической нервной системой; и б) m. dilatator pupillae (или радиаль­ная мышца), меньшей силы, чем m. sphincter pupillae, вызывает расширение зрачка и активируется симпатической нервной системой.

Поступающий свет воспринимается фоточувствительными клетками сет­чатки (меланопсин-содержащие ганглии), затем сигнал передается посред­ством зрительного нерва (2-я пара ЧМН) претектальному ядру. Аксоны этих нейронов идут к преганглионарным клеткам ядра Эдингера - Вестфаля. Клет­ки ядра Эдингера - Вестфаля имеют внутреннюю пейсмекерную активность, которая увеличивается пропорционально активации синапсов [3]. Сигнал по­средством глазодвигательного нерва (3-я пара ЧМН) идет к постганглионар­ным клеткам, расположенным в цилиарном ганглии (никотиновый синапс). Из цилиарного ганглия выходят короткие цилиарные нервы к m. sphincter pupillae (мускариновый синапс), которые сужают зрачок. В этот путь вовлече­на парасимпатическая нервная система, и ацетилхолин является нейротранс­миттером в обоих синапсах.

Реакция зрачков на свет находится преимущественно под контролем па­расимпатической нервной системы, но одновременное торможение симпати­ческой нервной системы (через воздействие светового стимула на симпатиче­ские волокна) способно ослаблять тонус радиальной мышцы [6]. Сокращение зрачков также частично подвержено воздействию ретикулярной активирую­щей системы [7, 8].

Рефлекторное расширение зрачка обусловлено влиянием симпатической нервной системы. Симпатическая иннервация радиальной мышцы исходит от преганглионарных нейронов, расположенных в С8-Т2-сегментах спинного мозга. Предупреждающий сигнал, например болевой раздражитель, активи­рует эти группы клеток через спинальный рефлекс; аксоны этих клеток пере­ходят в ганглии симпатической цепи и идут в симпатическом стволе к верхне­му шейному ганглию, где контактируют с постганглионарными нейронами. От­сюда нервные волокна идут к радиальной мышце (альфа-1-адренергический синапс), которая расширяет зрачок. Нейротрансмиттеры, участвующие в передаче сигнала в синапсе, - это эндогенные адренергические субстанции. Важным является то, что помимо спинного мозга ключевую роль в регуляции рефлекторного мидриаза играет средний мозг [9]. У пациентов со смертью мозга с нарушением функции среднего мозга рефлекторный мидриаз вызвать невозможно, что подтверждает гипотезу соучастия супраспинальных путей в регуляции рефлекторного мидриаза [10]. К тому же и данные, полученные от здоровых добровольцев, подвергшихся анестезии десфлюраном (альфа-1- адренергический антагонист), свидетельствуют о том, что у пациентов, нахо­дящихся под влиянием этой анестезии, рефлекторная дилатация зрачка опос­редуется не через симпатическую систему [11].

**Аппараты автоматической инфракрасной пупиллометрии**

Современные автоматические пупиллометры состоят из испускаемого инфракрасный свет диода, цифровой камеры, улавливающей отраженный инфракрасный свет от радужной оболочки, процессора и мини-клавиатуры. Можно измерить размер зрачка, максимальные и минимальные его величи­ны, изменения диаметра зрачка в процентах в ответ на стимул, также задержку реакции и скорости сокращения (на стандартизированный световой стимул) и расширения (на болевой стимул) зрачка. Все эти величины отображаются на цветном ЖК-дисплее как в графическом, так и в цифровом формате.

Сегодня на мировом рынке имеются 2 аппарата, обладающих схожей точ­ностью и диапазоном измерений:

NeurOptics NPi-200® (Neuroptics, США), который в дополнение к вышепере­численному подсчитывает т. н. неврологический индекс зрачка (Neurological Pupil index, NPi). Минимум - 0, максимум - 5. 3,0-5,0 - нормальное состояние; <3, а также разница NPi>0,7 между зрачками - патологическое состояние; 0 - ареактивное. Концепция NPi позволяет нивелировать влияние седативных препаратов на качество оценки.

NeuroLight-Algiscan® (ID-Med, Франция), который оценивает также количе­ственно рефлекторное расширение зрачка (на стандартизированную боле­вую стимуляцию локтевого нерва). Рефлекторная дилатация зрачка потенци­ально может использоваться при оценке адекватности анальгезии [3].

Ограничения применения

Пупиллометр - это монокуляр, поэтому он не может измерять содруже­ственные реакции. Измерение предназначено пациентам, находящимся в коме или под седацией, так как неконтролируемые движения у, например, неконтактных, возбужденных пациентов влияют на точность измерения [12]. Травма глаза, периорбитальный отек или отек склеры затрудняют процедуру измерения. В заключение любое имеющееся офтальмологическое заболе­вание (состояние после оперативного лечения катаракты) или заболевание, влияющее на динамичность мышц зрачка (рассеянный склероз, склеродер­мия, амилоидоз, системная атрофия), должны быть исключены, так как они существенно снижают реактивность зрачка [13-15].

Некоторые фармакологические препараты могут влиять на функцию зрач­ка и, соответственно, на измерение его реакции [16], среди них - анальгетики и седатики [17, 18]. В частности, опиаты могут значительно уменьшить раз­мер зрачка и его рефлекторное расширение [19]. Опиаты и бензодиазепины снижают скорость сокращения зрачка, а вот нейромышечные блокаторы [17], блокаторы кальциевых каналов и пероральные психотропные препараты на нее никак не влияют [18].

Использование барбитуратов для подавления ЭЭГ-активности может зна­чительно замедлить сокращение зрачка [18]. В противоположность, адренер­гические препараты (за исключением высоких доз эпинефрина) не влияют на расширение зрачка [3]. Легкая гипотермия может непосредственно и не вли­ять на динамичность зрачков, а вот гипертермия вызывает расширение зрач­ков и увеличение амплитуды зрачкового рефлекса на свет [3].

**Нормы**

Нормы размера зрачков были выведены после 2400 парных измерений в различных условиях внешнего освещения у 310 здоровых волонтеров [18]: диаметр зрачка в покое - 4,1 (+/- 0,34) мм; при стимуляции ярким светом - 2,7 (+/- 0,21) мм; сокращение зрачка на свет в среднем в норме - больше 30%; средняя скорость констрикции - 1,48 (+/- 0,33) мм/с; задержка между стиму­лом и реакцией - от 120 до 360 мс.

**Выявление анизокории**

Независимые исследования, опубликованные в 2016 г., выявили значимую разницу в оценке зрачков привычным методом и методом автоматической пу- пиллометрии. Olson et al. определяли взаимную достоверность оценки зрач­ков (размера, формы и реактивности) врачами по стандартной субъективной методике и с использованием автоматической пупиллометрии. Взаимная до­стоверность (inter-rater reliability) - это свойство, характеризующее способ­ность двух или более специалистов, выполняющих измерения одним и тем же методом, получать одинаковые результаты для одинаковых характеристик.

Было проведено более чем 2300 парных оценок. После тестирования взаим­ной достоверности количественные пупиллометры были признаны более на­дежными [20]. Наиболее выраженные различия были обнаружены, когда раз­меры зрачков отклонялись от нормы [20]. Kerr et al. сообщили, что медсестры отделений реанимации и нейрохирургии склонны недооценивать размер зрачков, используя стандартные методы, в сравнении с количественной оцен­кой [21]. Различия в результатах между обычной субъективной и автоматиче­ской оценкой зрачков были описаны и во французском исследовании Cou- ret et al. [22]. У пациентов нейрореанимаций использование фонариков-ручек не позволило выявить до 50% эпизодов анизокории, которые при этом опре­делялись инфракрасным автоматическим пупиллометром. Несовпадения так­же наблюдались при оценке реакции зрачка на свет, особенно у пациентов с узкими зрачками.

Более точное определение анизокории может стать триггером для про­ведения дополнительных методов обследования, например компьютерной томографии, и изменений в лечении.

**Выявление рефрактерной внутричерепной гипертензии**

Изменение размера зрачков (расширение и асимметрия) и отсутствие их реакции коррелируют с повышенным внутричерепным давлением и вклине­нием мозга [23, 24], а поэтому являются важными предикторами плохого ис­хода [25-27]. Taylor et al. описали потенциальную пользу от использования инфракрасной автоматической пупиллометрии для выявления внутричереп­ной гипертензии в группе пациентов с тяжелой ЧМТ. Авторы обнаружили, что пациенты, у которых наблюдались продолжительный подъем внутричереп­ного давления (ВЧД) и признаки вклинения головного мозга на КТ (>3 mm смещение срединных структур), демонстрировали значительно сниженную скорость сокращения зрачка [18]. В этом же исследовании выявлено, что асимметрия зрачков >0,5 mm всегда была ассоциирована с ВЧД >30 mmHg, а сокращение зрачка на свет менее чем на 10% соответствовало ВЧД >20 mmHg [18]. Так как пороговые значения ВЧД при повреждении головного мозга для различных терапевтических вмешательств остаются предметом дебатов [28, 29], количественная пупиллометрия выглядит многообещающе. В контексте этого использование NPi - индекса реактивности зрачка - выглядит особенно привлекательным. Chen et al. продемонстрировали в мультицентровом иссле­довании (n = 134 пациента), что пациенты с NPi >3 (нормальная реактивность зрачка) имели среднее ВЧД 19,6 mmHg, а пациенты с NPi <3 (сниженная реак­тивность зрачка) имели среднее ВЧД 30,5 mmHg. Важно то, что патологиче­ские значения NPi появлялись в среднем за 16 часов до фактического подъема ВЧД, подчеркивая потенциал количественной пупиллометрии в предсказании тяжелой внутричерепной гипертензии [30].

Методика выглядит многообещающе для неинвазивного выявления по­вышенного ВЧД, а также для своевременных и незапоздалых вмешательств у пациентов с отеком мозга и смещением срединных структур.

**Раннее прогнозирование неврологического исхода**

Отклоняющаяся от нормы реактивность зрачка - это серьезный преди­ктор плохого исхода у пациентов в критическом состоянии [1]. Поэтому ко­личественная пупиллометрия может быть интегрирована в систему мульти­модального прогнозирования при критических состояниях [31], например, у пациентов в коме после остановки сердца [32]. Так, недавно было доказа­но, что определенное количественным методом (используя автоматическую инфракрасную пупиллометрию) угнетение реакции зрачков на свет связано с неблагоприятным как ближайшим [33, 34], так и отдаленным [35] исходом. Важно, что сниженная реакция зрачка на свет (изменения размера зрачка в процентном отношении) продемонстрировала превосходную прогностиче­скую ценность при определении плохого исхода [34, 35]. Учитывая сопоста­вимость прогностического использования количественной пупиллометрии и электрофизиологических исследований [35], первая может быть интегрирова­на в мультимодальную оценку прогноза.

Вероятно, методика может быть использована для прогнозирования бли­жайших исходов при других острых церебральных патологиях, таких как ЧМТ или ишемический/геморрагический инсульт. Дополнительными показаниями к применению этого метода могут быть состояния, при которых часто воз­никают гипоксически-ишемические неврологические осложнения и высока вероятность неблагоприятного исхода, например, использование артерио­венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при рефрактерной остановке сердца [36]. Предварительные клинические данные у пациентов, перенесших сердечно-легочную реанимацию, продемонстрировали, что ко­личественно подтвержденное восстановление реакции зрачка на свет было ассоциировано с выживанием в ближайшем периоде и благоприятным невро­логическим исходом, а вот устойчиво отсутствующий зрачковый рефлекс на свет соотносился с ранней летальностью [37]. Необходимы дальнейшие иссле­дования, чтобы определить роль количественной оценки зрачков в принятии решений в таких ситуациях.

**Выводы**

Автоматическая инфракрасная пупиллометрия позволяет объективно измерять реакцию зрачков на свет у кровати пациента, предоставляя коли­чественный неинвазивный метод нейромониторинга для выявления вторич­ного повреждения головного мозга (например, рефрактерного подъема ВЧД). Метод также может быть полезным для предсказания функционального не­врологического исхода при коматозном состоянии в постреанимационном периоде. Методика подтверждает свою клиническую значимость для приня­тия решений и своевременного проведения хирургических вмешательств в нейрореаниматологии [38].

**Литература**

1. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel / T. Sharshar [et al.] // Intensive Care Med. - 2014. - Vol. 40, iss. 4. - P. 484-495.
2. Pupillary reactivity as an early indicator of increased intracranial pressure: the introduction of the Neurological Pupil index / J. W. Chen [et al.] // Surg Neurol Int. - 2011. - Vol. 2. - P. 82.
3. Larson, M. D., Behrends, M. Portable infrared pupillometry: a review / M. D. Larson, M. Behrends // Anesth Analg. - 2015. - Vol. 120. - P. 1242-1253.
4. Infrared pupillometry. Basic principles and their application in the non-invasive monitoring of neurocritical patients / F. Martinez-Ricarte [et al.] // Neurologia. - 2013. - Vol. 28. - P. 41-51.
5. McDougal, D. H., Gamlin, P. D. Autonomic control of the eye / D. H. McDougal, P. D. Gamlin // Compr Physiol. - 2015. - Vol. 5. - P. 439-473.
6. Characteristics of the pupillary light reflex in the alert rhesus monkey / R. J. Clarke, H. Zhang, P. D. Gamlin // J. Neurophysiol. - 2003. - Vol. 89. - P. 3179-3189.
7. Koss, M. C. Pupillary dilation as an index of central nervous system alpha 2-adrenoceptor activation / M. C. Koss // J. Pharmacol Methods. - 1986. - Vol. 15. - P. 1-19.
8. Gu, Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity / Q. Gu // Neuroscience. - 2002. - Vol. 111. - P. 815-835.
9. Loewenfeld, I. E. Mechanisms of reflex dilatation of the pupil; historical review and experimental analysis / I. E. Loewenfeld // Doc. Ophthalmol. - 1958. - Vol. 12. - P. 185-448.
10. Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors / L. L. Yang, C. U. Niemann, M. D. Larson // Anesthesiology. - 2003. - Vol. 99. - P. 1281-1286.
11. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia / M. D. Larson [et al.] // Anesthesiology. - 1996. - Vol. 85. - P. 748-754.
12. Pupil examination: validity and clinical utility of an automated pupillometer / M. Meeker [et al.] // J. Neurosci Nurs. - 2005. - Vol. 37. - P. 34-40.
13. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates / J. de Seze [et al.] // J. Neurol. - 2001. - Vol. 248. - P. 297-303.
14. Davies, D. R., Smith, S. E. Pupil abnormality in amyloidosis with autonomic neuropathy / D. R. Davies, S. E. Smith // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. - 1999. - Vol. 67. - P. 819-822.
15. Sympathetic and parasympathetic pupillary dysfunction in familial dysautonomia / M. Dutsch [et al.] // J. Neurol. Sci. - 2002. - Vol. 195. - P. 77-83.
16. Clinical implications of quantitative infrared pupillometry in neurosurgical patients / K. N. Fountas [et al.] // Neurocrit Care. - 2006. - Vol. 5. - P. 55-60.
17. Neuromuscular blocking drugs do not alter the pupillary light reflex of anesthetized humans / A. T. Gray, S. T. Krejci, M. D. Larson // Arch Neurol. - 1997. - Vol. 54. - P. 579-584.
18. Quantitative pupillometry, a new technology: normative data and preliminary observations in patients with acute head injury. Technical note / W. R. Taylor [et al.] // J. Neurosurg. - 2003. - Vol. 98. - P. 205-213.
19. Larson, M. D., Berry, P. D. Supraspinal pupillary effects of intravenous and epidural fentanyl during isoflurane anesthesia / M. D. Larson, P. D. Berry // Reg Anesth Pain Med. - 2000. - Vol. 25. - P. 60-66.
20. Interrater reliability of pupillary assessments / D. M. Olson [et al.] // Neurocrit Care. - 2016. - Vol. 24. - P. 251-257.
21. Underestimation of pupil size by critical care and neurosurgical nurses / R. G. Kerr [et al.] // Am. J. Crit. Care. - 2016. - Vol. 25. - P. 213-219.
22. Reliability of standard pupillometry practice in neurocritical care: an observational, double-blinded study / D. Couret [et al.] // Crit. Care. - 2016. - Vol. 20. - P. 99.
23. Fisher, C. M. Oval pupils / C. M. Fisher // Arch. Neurol. - 1980. - Vol. 37. - P. 502-503.
24. The oval pupil: clinical significance and relationship to intracranial hypertension / L. F. Marshall [et al.] // J. Neurosurg. - 1983. - Vol. 58. - P. 566-568.
25. Enhanced specificity of prognosis in severe head injury / S. C. Choi [et al.] // J. Neurosurg. - 1988. - Vol. 69. - P. 381-385.
26. Do trauma patients with a Glasgow Coma Scale score of 3 and bilateral fixed and dilated pupils have any chance of survival? / H. C. Tien [et al.] // J. Trauma. - 2006. - Vol. 60. - P. 274-278.
27. Treatment for severe head injury / B. Jennett [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. - 1980. - Vol. 43. - P. 289-295.
28. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury / F. Guiza [et al.] // Intensive Care Med. - 2015. - Vol. 41. - P. 1067-1076.
29. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition / N. Carney [et al.] // Neurosurgery. - 2017. - Vol. 80. - P. 6-15.
30. Infrared pupillometry, the Neurological Pupil index and unilateral pupillary dilation after traumatic brain injury: implications for treatment paradigms / J. W. Chen [et al.] // Springerplus. - 2014. - Vol. 3. - P. 548.
31. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest / A. O. Rossetti, A. A. Rabinstein, M. Oddo // Lancet Neurol. - 2016. - Vol. 15. - P. 597-609.
32. Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature / M. J. Kamps [et al.] // Intensive Care Med. - 2013. - Vol. 39. - P. 1671-1682.
33. Automated quantitative pupillometry for the prognostication of coma after cardiac arrest / T. Suys [et al.] // Neurocrit Care. - 2014. - Vol. 21, iss 2. - P. 300-308.
34. Quantitative pupillometry and transcranial Doppler measurements in patients treated with hypothermia after cardiac arrest / D. Heimburger [et al.] // Resuscitation. - 2016. - Vol. 103. - P. 88-93.
35. Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry / D. Solari [et al.] // Ann Neurol. - 2017. - Vol. 81. - P. 804-810.
36. Abrams, D., Brodie, D. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: 2017 update / D. Abrams, D. Brodie // Chest. - 2017. - Vol. 152. - P. 639-649.
37. Infrared pupillometry to detect the light reflex during cardiopulmonary resuscitation: a case series / M. Behrends, C. U. Niemann, M. D. Larson // Resuscitation. - 2012. - Vol. 83. - P. 1223-1228.
38. Opening a Window to the Injured Brain: Non-invasive Neuromonitoring with Quantitative Pupillometry / D. Solari, J.-P. Miroz, M. Oddo // Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. - 2018. - P. 503-518.

УДК 616-089.168.1-06-079.6

Павлюкович С.В., Рыбалко С.С.

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

Pauliukovich S., Rybalka S.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Системный воспалительный ответ и церебральная недостаточность: обзор литературы

Systemic Inflammatory Response and Cerebral Insufficiency: a Literature Review

Резюме

Цель данного обзора литературы - осветить проблему развития энцефа­лопатии или послеоперационного делирия у пациентов реанимационного профиля. Ранее считалось, что данное состояние носит временный характер и проходит по мере выздоровления пациента, однако уже доказано, что пси­хические нарушения могут иметь и долгосрочное течение. Патофизиологиче­ский механизм поведенческих расстройств связан с чрезмерным нейровоспа- лительным ответом, который запускает системная воспалительная реакция в организме. В результате данного ответа в ЦНС происходит активация про- воспалительного фенотипа М1-микроглии и астроцитов. Эти естественные иммунные клетки мозга выделяют медиаторы и другие субстанции, которые являются нейротоксичными и впоследствии могут приводить к когнитив­ным нарушениям. Было предпринято несколько попыток количественной оценки нейровоспаления с использованием радиоактивных меток к рецеп­тору митохондриального транслокационного белка с молекулярной массой 18 кДа (TSPO). Активация микроглии и астроцитов, приводящих к нейрово­спалению, сопровождается заметно выраженной экспрессией TSPO, поэтому TSPO в настоящее время исследуется в качестве биомаркера нейровоспале­ния. В настоящее время изучаются меченые соединения для неинвазивной визуализации, такие как рецептор P2X7, каннабиноидный CB2-рецептор, циклооксигеназа-1 и -2 и матриксные металлопротеиназы. Радионуклид­ная нейровизуализация активированной микроглии является безопасным и неинвазивным методом для оценки нейровоспалительной реакции у людей in vivo. Оценка нейровоспалительной реакции и коррекция гиперактивации провоспалительного фенотипа М1-микроглии позволили бы предотвратить нейротоксические эффекты системного воспаления и пересмотреть терапев­тические стратегии ведения данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** послеоперационный делирий, системная воспалительная реакция, М1-микроглия, нейровоспаление, биомаркер.

Abstract

The aim of this review is to clarify a problem of encephalopathy or postoperative delirium development in ICU patients. It has been considered that these conditions were regarded as reversible problems and terminated as the patient recovers, it has now become clear that serious long-term cognitive impairment can ensue. The pathophysiological mechanism of behavioral disorders is associated with an excessive systemic inflammatory response that triggers a systemic neuroinflammatory response. As a result of this response, the pro-inflammatory phenotypes of M1-microglia and astrocytes are activated in the CNS. These innate immune cells in the CNS release mediators or other substances that are neurotoxic and may subsequently lead to cognitive impairment. Several attempts have been made to quantify neuroinflammation by targeting the mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO). Activation of microglia and astrocytes resulting in neuroinflammation is accompanied by markedly increased TSPO expression on these cells and, therefore, TSPO is currently under investigation as a biomarker of neuroinflammation. Microglial targets currently being explored for non-invasive imaging include the P2X7 receptor, the cannabinoid CB2 receptor, the cyclooxygenase-1 and -2 enzyme and matrix metalloproteinases. Nuclear imaging of microglial activation is a safe and non-invasive method to assess the neuroinflammatory response in humans in vivo*.* Evaluation of the neuroinflammatory response and correction of the hyperactivation proinflammatory phenotype M1-microglia would prevent the neurotoxic effects of systemic inflammation and review the therapeutic strategies.

**Keywords:** postoperative delirium, systemic inflammation, M1-microglia, neuroinflammation, biomarker.

Введение

Достижения в области ухода за пациентами за последние десятилетия при­вели к снижению показателей смертности в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Как следствие, возросло число пациентов, переживших критическое состояние, имеющих широкий спектр долгосрочных негативных последствий для своего здоровья [1]. Пациенты после проведенной интенсивной терапии могут иметь физические и когнитивные нарушения, а также психологические симптомы, которые оказывают негативное влияние на выполнение повсед­невной работы и качество жизни.

В 2010 году Обществом медицины критических состояний введен термин «синдром после интенсивной терапии» (post-intensive care syndrome, PCIS). Он описывает «комплекс новых или усугубление уже имеющихся нарушений в физическом, когнитивном или психическом состоянии, возникших после критического состояния и сохраняющихся после неотложной госпитализа­ции» [2]. Госпитализация, особенно у пожилых пациентов, может привести к последующему снижению когнитивных способностей. Для того чтобы разви­вать нейропротективные стратегии в лечении, необходимо понимать патофи­зиологию дисфункции головного мозга, развивающейся после критического состояния.

**Острая церебральная дисфункция**

В период критического состояния часто развивается острая церебраль­ная дисфункция: от непостоянного легкого когнитивного расстройства (дели­рий) вплоть до комы. Частота развития делирия у пациентов ОИТ варьирует­ся от 11 до 89% и зависит от диагноза при поступлении в ОИТ и подвида де­лирия. У пациентов с сепсисом, при отсутствии непосредственной инфекции центральной нервной системы (ЦНС), структурных аномалий мозга и других видов энцефалопатии, эта острая дисфункция головного мозга называется сепсис-ассоциированной энцефалопатией. Сепсис-ассоциированная энце­фалопатия описана у 70% пациентов с сепсисом [4]. Хирургическое вмеша­тельство также может быть причиной церебральной дисфункции в раннем постоперационном периоде и проявляться клинически в виде послеопера­ционного делирия. И делирий, и сепсис-ассоциированная энцефалопатия связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности. Долгое время считалось, что сепсис-ассоциированная энцефалопатия и послеоперацион­ная дисфункция мозга являются преходящими и обратимыми проблемами в острой фазе заболевания, сейчас стало ясно, что могут возникать долгосроч­ные последствия.

**Долгосрочная церебральная дисфункция**

Важным долгосрочным осложнением критического состояния являют­ся когнитивные расстройства. Несмотря на то что пожилые пациенты осо­бенно предрасположены к развитию данного состояния, более молодые и относительно здоровые пациенты также подвержены риску снижения ког­нитивных функций после поступления в ОИТ. Согласно данным исследова­ний, у 4-62% пациентов развиваются когнитивные расстройства в течение 2-156 месяцев [5]. У каждого четвертого пациента они развились через

12 месяцев после перенесенного критического состояния. По степени про­явлений они были схожи с умеренной болезнью Альцгеймера; у каждого третьего пациента имелась тяжелая степень выраженности нарушений, обычно характерная для пациентов с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести. Исходно только 6% пациентов имели признаки от слабого до умеренного когнитивного снижения перед поступлением в отделение интенсивной терапии, предполагалось, что у большинства пациентов глу­бокий когнитивный дефицит был вновь приобретенным [6]. Неудивитель­но, что большинство исследований в этой области ограничено отсутствием исходной оценки когнитивного статуса пациентов до поступления в ОИТ. Однако данные, полученные в результате продольного исследования, пока­зывают, что пациенты, которые госпитализировались в экстренном поряд­ке и критическом состоянии, имели большую вероятность снижения ког­нитивных функций по сравнению с теми, кто не был госпитализирован [7]. В другом продольном исследовании, в котором учитывались тяжесть забо­левания и догоспитальный когнитивный статус, сообщалось, что не только поступление в отделение интенсивной терапии, но и в целом госпитали­зация может привести к значительному снижению когнитивных способно­стей у пожилых людей [8]. Отрицательный эффект критического состояния на когнитивную функцию мозга сопровождается (микро)структурными аномалиями при нейровизуализации мозга, такими как атрофия гиппокам­па [9, 10], уменьшение объема вещества мозга [10] и снижение плотности белого вещества [11].

У пациентов с тяжелым сепсисом в три раза чаще развивались когнитив­ные расстройства, чем у пациентов, которые были госпитализированы по другим причинам [12]. Также у пациентов ОИТ с умеренными и тяжелыми воспалительными реакциями (n=10,348) оба фактора независимо повыша­ли риск развития деменции в течение 3 лет после выписки из ОИТ [13]. По­добная картина глобального снижения познавательной способности была обнаружена у пациентов с тяжелым сепсисом, пневмонией, другими вида­ми инфекций. Пациенты всех трех инфекционных групп были в два раза бо­лее склонны к развитию деменции в течение 5-10 лет после болезни, без связи с тяжестью перенесенной инфекции. После перенесенной инфекции нейрокогнитивный дефицит от слабого до среднего может сохраняться в течение многих лет после выписки из стационара или, по-видимому, сно­ва развиваться у большинства пациентов. Более высокая подверженность простым инфекциям в когортах людей, проживающих в сообществах, про­демонстрировала выраженную связь со снижением когнитивных способ­ностей [14].

**Частота острой и долгосрочной церебральной дисфункции и вероятность развития деменции после критического заболевания, сепсиса и хирургического вмешательства**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Частота** | **Рост вероятности развития деменции** |
| **Острая церебральная недостаточность** | | |
| после поступления в ОИТ после сепсиса | 11-89% [3] до 70% [4] |  |
| **Долгосрочная церебральная недостаточность** | | |
| после поступления в ОИТ | 4-62% [5] | да, HR 1,6—2,3 [7, 13] |
| после сепсиса |  | да, HR 2,0 [13] |
| после перенесенной инфекции |  | да, HR 1,9 [13] |
| после кардиохирургических вмешательств | 20-79% в первую неделю после операции; 10-40% после 6 недель [15] |  |
| после других хирургических вмешательств | 26-41% в первую неделю после операции; 5-13% после 3 месяцев [16, 17] |  |

Примечание: HR (hazard ratio) - отношение рисков.

Долгосрочное когнитивное расстройство, возникающее у пациентов хи­рургического профиля, описано как послеоперационная когнитивная дис­функция (postoperative cognitive dysfunction, POCD). Это состояние характери­зуется ухудшением памяти, внимания и снижением скорости обработки ин­формации. Частота этих неврологических осложнений возрастает с возрастом и зависит от сложности оперативного вмешательства. Частота послеопераци­онных когнитивных расстройств после кардиохирургического вмешательства колеблется от 20 до 70% в первую неделю после операции. Частота этого ос­ложнения снижается до 10-40% через шесть недель после вмешательства и остается на данном уровне в последующем [15]. В хирургической практике, ис­ключая кардиохирургию, вероятность развития когнитивных расстройств не­много меньше в большинстве исследований [16, 17]. В таблице представлены случаи когнитивных расстройств и вероятность развития деменции у разных групп пациентов, участвовавших в исследованиях, упомянутых выше.

**Патофизиология**

**Невоспалительные причины**

Предполагаемые патофизиологические механизмы, связанные с цере­бральной дисфункцией после критического состояния или высокотравматич­ного вмешательства, включают гемодинамические изменения, приводящие к гипоперфузии головного мозга, повреждение ликворопроводящей системы, лейкомаляцию, микроэмболию и микрокровоизлияния, а также повреждения клеток, приводящие к митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, на­рушениям нейротрансмиссии и обмена кальция, и нарушение гематоэнцефа­лического барьера.

Предполагалось, что седативные препараты и анестетики влияют на воз­никновение дисфункции мозга, но опыты на животных показали, что опера­тивное вмешательство, а не анестезия, вызывает нейрокогнитивное сниже­ние [18, 19]. Соответственно, клинические исследования, направленные на изучение взаимосвязи между анестезией и POCD, оказались неубедительны­ми [20].

Запуск каскада реакций иммунной системы присутствует практически у всех пациентов в ОИТ, независимо от диагноза при поступлении или вида опе­ративного вмешательства. Наблюдался повышенный интерес исследователей к взаимосвязи между иммунной системой и ее влиянием на мозг у пациен­тов в критическом состоянии. Эта концепция приобрела большую популяр­ность, поскольку активация иммунной системы также играет важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся когни­тивным снижением, таких как болезнь Альцгеймера. Поскольку коррекция гемодинамики уже является частью стандартной интенсивной терапии, то, по-видимому, стоит обратить внимание на другие патофизиологических меха­низмы, такие как иммуно-опосредованный путь, что поможет внедрить новые терапевтические стратегии.

**Воспалительные реакции в ЦНС**

Микроглия и астроциты являются основными иммунными клетками в ЦНС. Распределение микроглии по всему мозгу неоднородно, как и морфология клеток различных областей мозга [21]. Микроглия имеет общие черты линии миелоидных клеток и способна секретировать широкий спектр иммуномоду­лирующих молекул, которые посылают сигналы соседним клеткам и цирку­лирующим комплексам. Микроглия имеет по меньшей мере четыре функции: наблюдательную, нейропротекторную, фагоцитарную и цитотоксическую. В здоровом мозге микроглия контролирует его среду. Микроглия и астроциты активируются при повреждении клеток ЦНС или системных воспалительных реакциях. При активации они претерпевают амебоидную трансформацию и участвуют в фагоцитозе поверхностных молекул. В зависимости от влияния регуляторных сигналов микроглия может приобрести либо нейротоксиче­ский, провоспалительный фенотип (Ml-тип) при ее активации, либо нейро- протективный, противовоспалительный фенотип (М2-тип). М1-тип микроглии продуцирует провоспалительные цитокины и ферменты, которые способ­ствуют длительному воспалению тканей, создавая пагубное микроокружение для нейронов. Напротив, М2-тип микроглии продуцирует нейротрофические факторы и противовоспалительные медиаторы, что способствует разреше­нию воспаления и восстановлению тканей [22]. Однако деление микроглии на отдельные фенотипы все еще остается спорным вопросом [23]. Постоян­но активированная низкодифференцированная микроглия присутствует при нейродегенеративных заболеваниях, она также участвует в физиологическом старении мозга. Микроглия в постоянном низкодифференцированном со­стоянии называется активированной микроглией. Исследования на живот­ных [24], данные здоровых людей [25] и посмертная биопсия мозговой ткани пациентов с тяжелым системным воспалением [26, 27] показывают, что систем­ное воспаление является сильным триггером, который активирует иммунные клетки головного мозга. Их активацию и последующий запуск воспалительно­го каскада в тканях головного мозга называют «нейровоспалением». Во время системной воспалительной реакции воспалительные медиаторы могут про­никать в ткань мозга через поврежденный гематоэнцефалический барьер, а также через участки мозга, на которых он отсутствует. В ответ на эти воспали­тельные сигналы микроглия легко активируется. Активированная микроглия участвует в регуляции развития тканей мозга и облегчает их восстановление. Тем не менее микроокружение и цитокины, проникающие в ЦНС, могут при­водить к гиперактивации микроглии. Это может впоследствии привести к за­пуску нейровоспалительного каскада, нарушению нормального гомеостаза и функции клеток и в результате к потере нейронов [28, 29]. Кроме того, секре­ция воспалительных медиаторов приводит к изменениям проницаемости ге­матоэнцефалического барьера и инфильтрации в паренхиму ЦНС перифери­ческих иммунных клеток. Сверхактивированная микроглия индуцирует пагуб­ные нейротоксические эффекты за счет избыточной секреции большого ко­личества цитотоксических факторов, таких как супероксид, оксид азота (NO), фактор некроза опухоли-а (TNF-а) и глутамат [28, 30]. Вывод о том, что сверх­активация гиперчувствительной микроглии может привести к нейротоксич­ности, подтверждается тем фактом, что пожилые люди и пациенты с ранее существовавшей когнитивной недостаточностью, т. е. состояния, связанные с гиперчувствительной микроглией, чаще всего страдают от долговременного когнитивного и функционального снижения после сильной системной воспа­лительной реакции.

Астроциты также играют определенную роль в нейровоспалительной реакции. При повреждении ЦНС астроциты становятся реактивными и ми­грируют к поврежденному участку, образуя глиальный шрам; это называет­ся реактивным астроглиозом. Астроциты так же, как и микроглия, имеют два противонаправленных свойства, или фенотипа, во время воспаления. С одной стороны, астроглиоз может иметь нейропротективную роль, сохраняя био­энергетику и трофическую поддержку, предотвращая эксайтотоксичность и уменьшая окислительный стресс и апоптоз в нейронах. Кроме того, астроци­ты могут снижать активацию микроглии путем секреции противовоспалитель­ных веществ, напоминающих М2-фенотип микроглии.

С другой стороны, стимуляция астроцитов может усилить продуцирование активных форм кислорода (ROS), TNF-a, интерлейкина (IL)-ie, IL-6 и глутамата, тем самым индуцируя потерю нейронов [30]. Интересно, что активированные астроциты продуцируют хемокины, которые вовлекают микроглию, моноци­ты, макрофаги, Т-клетки и дендритные клетки к месту воспаления в ЦНС. Это приводит к более сложному и длительному иммунному ответу при нейрово­спалении [31]. Наконец, наличие многочисленных астроцитарных отростков рядом с гематоэнцефалическим барьером позволяет быстро регулировать его проницаемость.

Хотя активация микроглии и астроцитов имеет решающее значение для защиты организма и выживаемости нейронов, чрезмерная активация микро­глии, по-видимому, объясняет цитотоксичность для нейронов. Понимание патофизиологической роли нейровоспаления в развитии церебральной дис­функции после критической болезни стало новой точкой приложения в ис­следованиях, так как понимание патофизиологии процесса должно облегчить открытие новых терапевтических стратегий.

**Оценка воспаления в ЦНС**

Доступно несколько методов оценки нейровоспаления. К сожалению, большинство предыдущих исследований были гистологическими, для их про­ведения необходима биопсия мозга или посмертный образец ткани. Поэтому большая часть исследовательских работ была проведена на грызунах [24], и совсем немного имеется исследований по результатам аутопсий пациен­тов [26, 27]. В данных работах активация микроглии в головном мозге после воздействия патогенов была оценена иммуногистохимически с использова­нием метода проточной цитометрии, количественной полимеразной цепной реакции (qPCR) или вестерн-блоттинга.

До недавнего времени исследования in vivo у людей ограничивались уче­том иммунных медиаторов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Несмотря на то что ЦСЖ омывает мозг и продукты внутримозговых биохимических реак­ций могут оказаться в ЦСЖ, ее анализ не дает информации о происхождении этих продуктов. В последнее время использование катетеров для микродиа­лиза ЦСЖ мозга расширяет область исследования in vivo у людей, особенно у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и черепно-мозговой трав­мой (ЧМТ). Эти катетеры имплантируются в ткань головного мозга, и по образ­цам ЦСЖ можно непрерывно отслеживать концентрацию свободных веществ во внеклеточной жидкости мозга. Преимущества микродиализа заключаются в том, что возможно взятие проб без потери жидкости благодаря постоянному замещению жидкости, а полупроницаемая мембрана препятствует проникно­вению клеток, клеточных обломков и белков в диализат. Однако ограничение иммунологических исследований заключается в том, что имплантация микро- диализного катетера может изменить морфологию ткани (вызвать нарушение гематоэнцефалического барьера) и повлечь за собой воспалительный ответ [32], поэтому оптимально необходимо выдержать «временное окно» после уста­новки датчика и перед измерениями.

Недавно были разработаны радиоактивные метки, с помощью которых можно неинвазивно количественно измерить микроглиальную и астроцитар­ную активацию in vivo путем определения митохондриального транслокаци­онного белка с молекулярной массой 18 кДа (TSPO). TSPO локализуется пре­имущественно на внешней митохондриальной мембране стероид-синтезиру- ющей ткани, включая мозг. Одной из основных функций этого белка является перенос в митохондрии холестерина, который необходим для синтеза стеро­идов [33]. Экспрессия TSPO минимальна в здоровом мозге. Активация микро­глии и астроцитов, приводящих к нейровоспалению, сопровождается заметно выраженной экспрессией TSPO на этих клетках, и поэтому TSPO в настоящее время исследуется в качестве биомаркера нейровоспаления. Многие экспе­рименты на животных показали, что различные TSPO-связанные метки могут четко отражать микроглиальную и астроцитарную активацию [33]. Исследо­вания in vitro на мышах показали, что экспрессия TSPO избирательно увели­чивалась у микроглии с М1-фенотипом, но не у микроглии с М2-фенотипом. Соответственно, транскрипция TSPO не индуцировалась в нормальной моз­говой среде [34]. Таким образом, методы радионуклидной визуализации ней­ровоспаления с использованием в качестве метки TSPO измеряют провоспа- лительную активацию иммунных клеток головного мозга, однако это должно быть подтверждено в исследованиях in vivo на людях.

Первые результаты исследования на людях с использованием в качестве метки TSPO были опубликованы в 1995 году. Впоследствии многие исследо­вания на людях были проведены с использованием меченого TSPO. Наиболее изучен процесс связывания TSPO-метки первого поколения - [11C]-PK11195. Несмотря на то что [11C]-PK11195 использовался в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у людей в качестве маркера активированной микроглии в течение примерно двух десятилетий, он не обладает специфичностью, прочно связывается с белками плазмы и имеет относительно низкую проницаемость гематоэнцефалического барьера. Кроме того, кинетическое поведение [11C]- PK11195 ограничивает количественную оценку результатов ПЭТ и, следова­тельно, оценку степени активации микроглии. В последнее время было разра­ботано несколько маркеров второго поколения, которые не имеют этих недо­статков, обладают лучшими фармакокинетическими и фармакологическими свойствами и имеют гораздо более высокое сродство к рецептору TSPO [33, 35]. Таким образом, у них есть превосходная способность специфично отра­жать in vivo нейровоспаление. Эти маркеры использовались в нескольких ис­следованиях на людях, где они продемонстрировали повышенную активацию микроглии при некоторых неврологических заболеваниях, таких как инсульт, ЧМТ, болезни Альцгеймера и Паркинсона, боковой амиотрофический скле­роз, по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Данный процесс отражает роль нейровоспаления в патогенезе этих нозологий.

Дальнейшие микроглиальные мишени, которые в настоящее время изуча­ются для неинвазивной визуализации, включают в себя рецептор P2X7, канна­биноидный СВ2-рецептор, циклооксигеназу-1 и -2 и матриксные металлопро­теиназы [35].

Радионуклидная нейровизуализация активации микроглии является безо­пасным и неинвазивным методом для оценки нейровоспалительной реакции у людей in vivo. Это позволяет проводить прикладные исследования, которые добавят понимания в патофизиологию нейровоспаления при критических за­болеваниях, а также определят взаимосвязь с клиническими исходами в бли­жайшие несколько лет. Кроме того, этот метод может служить биомаркером для оценки ответа на терапию на II этапе доказательных испытаний.

**Нейровоспаление и неврологические заболевания**

Мозг долгое время считался иммунотолерантным органом, однако в по­следние три десятилетия была установлена сильная связь между иммунной системой и «невоспалительными» неврологическими заболеваниями, такими как инсульт, ЧМТ, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амио­трофический склероз и болезнь Хантингтона [36].

Эпидемиологические исследования показали, что инфекции, независи­мо от тяжести, увеличивают риск развития деменции в последующие годы в 2-3 раза [12-14, 37]. Болезнь Альцгеймера является наиболее распростра­ненной причиной деменции у пожилых людей. Гистологически она характе­ризуется наличием старческих бляшек и нейрофибриллярных сплетений, которые в основном состоят из пептида бета-амилоида (Ав) и тау-белков со­ответственно. Современная амилоидная каскадно-воспалительная гипотеза патофизиологии болезни Альцгеймера предполагает, что Ав-пептид инду­цирует воспалительный ответ, который усиливается присутствием тау-белка. При болезни Альцгеймера микроглия не способна избавляться от избытка амилоида, поскольку Ав-пептид является лигандом Toll-like рецептора (TLR)-4, таким образом индуцируется нейровоспалительный ответ [38]. Действитель­но, радионуклидная визуализация с помощью меченого TSPO показала, что нейровоспаление in vivo коррелирует с когнитивным дефицитом у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [39].

Нейровоспаление и сепсис

Модели сепсиса на грызунах показали, что воспалительные стимулы с пе­риферии вызывают активацию микроглии, что сопровождается увеличением воспалительных медиаторов в головном мозге. Увеличение экспрессии мРНК или уровней белков, таких как TLR-2 и TLR-4, TNF-a и IL-ie, было связано с ак­тивацией микроглии [24]. Воспалительные стимулы с периферии приводили к проявлению когнитивной дисфункции в поведенческих тестах. Целостность гематоэнцефалического барьера оценивалась разными методами в несколь­ких исследованиях на животных, однако были получены противоречивые результаты. Другая модель сепсиса вызывалась перевязкой и перфорацией слепой кишки (сеса1 ligation and puncture, CLP). У животных запускался про­цесс абдоминального сепсиса из-за фекального перитонита, что индуциро­вало нейровоспалительный ответ, также сопровождавшийся когнитивными нарушениями. Эта модель сепсиса определила роль лиганда CD40-CD40 [40] и Nox-2-зависимых реактивных форм кислорода [41] в развитии когнитивных расстройств после сепсиса.

В мозговой ткани умерших от сепсиса пациентов выявлено значительное увеличение активированной микроглии в сером веществе по сравнению с контрольной группой [26]. При посмертном исследовании ткани головного мозга у пациентов с септическим шоком выявлены кровоизлияния, гипер­коагуляция, микроабсцессы, очаги мультифокальной некротической лейко­энцефалопатии и ишемии. Нейронный апоптоз у септических пациентов был более выражен в вегетативных ядрах. Посредством иммуногистохимии в пяти изученных небольших участках мозга выявлялись только незначительно акти­вированная микроглия и единичные реактивные астроциты [27].

У здоровых добровольцев эндотоксемия значительно увеличивала свя­зывание меченых атомов с TSPO на 30-60% по сравнению с исходным уров­нем через 3 часа после введения липополисахарида (ЛПС), демонстрируя активацию микроглии во всем мозге. Это сопровождалось увеличением уровней воспалительных цитокинов в сыворотке, изменениями витальных функций организма и симптомами болезни [25]. Это первое и на сегодняш­ний день единственное доказательство in vivo надежного увеличения актива­ции микроглии после системного воспалительного стимула. Несмотря на это интересное открытие, модель эндотоксемии человека представляет собой упрощенное воспроизведение краткосрочного ограниченного системного воспалительного ответа организма по сравнению со сложностью и продолжи­тельностью воспалительного ответа при сепсисе у пациентов в критическом состоянии. Несмотря на то что нейровоспалительная теория принята наукой, данные исследования на людях in vivo, поддерживающие роль нейровоспале­ния у инфицированных пациентов, все еще отсутствуют.

Нейровоспаление и послеоперационная когнитивная дисфункция

Эпидемиологические исследования показали, что послеоперационная когнитивная дисфункция (POCD) может возникать после всех видов хирурги­ческих вмешательств, но с более высокой вероятностью у кардиохирургиче­ских пациентов [15-17]. Исследования на грызунах показали, что послеопера­ционная активация микроглии и увеличение системных и провоспалительных цитокинов в гиппокампе связаны с послеоперационным нарушением про­странственной ориентации и ухудшением способности к обучению, а также с нарушением памяти [42]. Показано, что подавление центрального провос- палительного цитокинового каскада положительно влияет на послеопераци­онное ухудшение памяти у грызунов [42]. Была также подтверждена связь у пациентов между периферическим воспалительным ответом на операцию и POCD [43].

У крыс POCD после кардиохирургических вмешательств влияет на иные когнитивные сферы по сравнению с POCD после других оперативных вме­шательств, и поэтому может быть более обширной, но не более тяжелой [42]. Более того, эффекты абдоминальной хирургии, по-видимому, ограничены изменениями в области гиппокампа, тогда как кардиохирургические вмеша­тельства были связаны с более распространенными изменениями в мозге.

Интересно, что путь активации микроглии in vivo впервые был изучен в недавнем исследовании у пациентов, перенесших простатэктомию. Удиви­тельно, но на 3-4-й день после операции пациенты продемонстрировали уменьшение связывания меченого TSPO с лигандом по сравнению с исходным уровнем, который восстанавливался или даже увеличивался по сравнению с исходным уровнем через 3 месяца [44]. Этот неожиданный результат совпал с временным снижением иммунореактивности клеток периферической крови, что является хорошо известным признаком иммуносупрессивного состояния, известного как «иммунный паралич» [45]. Иммунный паралич был описан у па­циентов с сепсисом и травмой и, вероятно, способствует высокой смертности у пациентов в критическом состоянии. Действительно, пациенты в критическом состоянии, которые переживают исходный цитокиновый ответ после сепси­са, хирургии или травмы, часто страдают от тяжелых и иногда смертельных вторичных инфекций из-за ослабленного иммунитета. Это исследование [44] связывает иммунные реакции с неврологическими состояниями и иллюстри­рует, что иммунный паралич является не только системным явлением, но мо­жет также присутствовать в мозге. Это по-прежнему в значительной степени неизученная область, нуждающаяся в подтверждении в разных группах паци­ентов. Можно утверждать, что down-регуляция церебрального иммунного от­вета может представлять собой эндогенный защитный механизм для предот­вращения иммунопатологии в мозге [46]. Если это так, то терапия иммунного паралича путем стимуляции врожденного иммунного ответа в острой фазе сепсиса или после операции может быть вредной для мозга.

**Перспективные направления**

Несмотря на то что было проведено множество исследований на тему нейровоспаления, индуцированного системным воспалением, большинство доказательств исходит из исследований на животных. У людей патогенез раз­вития нейровоспаления после системного воспалительного стимула остается в значительной степени неясным. Молекулярная визуализация микроглиаль- ной активности in vivo позволяет нам неинвазивно количественно оценивать нейровоспалительный ответ. Тем не менее своевременное проведение ПЭТ может иметь решающее значение, особенно когда определенную роль игра­ет иммунный паралич. Поэтому будущие прикладные исследования должны сосредоточиться на механизме активации микроглии после различных пе­риферических воспалительных стимулов у людей in vivo, чтобы обнаружить корректные сроки измерения нейровоспаления, а также прояснить роль им­мунного паралича в нейровоспалительном ответе. Кроме того, у пациентов, переживших критическое заболевание, следует подтвердить связь нейрово­спаления и клинических исходов, таких как энцефалопатия, связанная с сепси­сом, послеоперационный делирий, снижение когнитивных функций и другие. Несмотря на то что исследования на животных и исследования у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями предполагают положительные корреляции церебральной дисфункции и нейровоспаления, это все еще не установлено у критически больных пациентов. Продольные проспективные когортные исследования с данными нейровизуализации, нейропсихологи­ческие исследования и мониторинг инфекционных событий будут способ­ствовать пониманию когнитивных эффектов и структурных последствий для головного мозга при системном воспалении. Чтобы выявить новые терапевти­ческие стратегии для профилактики или лечения церебральной дисфункции после системного воспаления, важно улучшить понимание биохимических реакций, которые происходят во время нейровоспалительного ответа.

**Выводы**

Пациенты, пережившие тяжелые системные воспалительные состояния в ОИТ, подвержены риску развития церебральной дисфункции, сепсис-ассоци- ированной энцефалопатии или послеоперационного делирия. Эти состояния вызывают также долгосрочный когнитивный спад и повышенный риск раз­вития деменции. Существуют патофизиологические доказательства того, что системное воспаление может вызывать чрезмерный нейровоспалительный ответ, который характеризуется сверхактивацией М1-фенотипа (провоспали- тельного) микроглии и астроцитов. Эти естественные иммунные клетки мозга выделяют иммунные медиаторы и другие соединения, которые могут быть нейротоксичными для мозга и впоследствии приводить к когнитивным нару­шениям. Нейровоспаление также связано с различными нейродегенератив- ными заболеваниями. Недавно были разработаны новые средства визуализа­ции ядерной медицины, которые могут количественно оценивать активацию микроглии у людей in vivo. Тем не менее данные о патогенезе нейровоспали- тельного ответа после системного воспаления у людей in vivo в настоящее вре­мя отсутствуют, равно как и связь с клиническими последствиями, такими как делирий и когнитивные нарушения после лечения в отделениях интенсивной терапии. Необходимы прикладные исследования для дальнейшего раскрытия патофизиологического механизма системной воспалительной церебральной дисфункции для облегчения открытия и дальнейшего развития новых тера­певтических соединений. Важно, что врачи должны знать о нарушениях, с ко­торыми пациенты ОИТ могут столкнуться после перенесенной болезни, и по­думать о когнитивной реабилитации для улучшения нейропсихологической адаптации пациентов.

**Литература**

1. Long-term complications of critical care / S. V. Desai, T. J. Law, D. M. Needham // Crit Care Med. - 2011. - Vol. 39. - P. 371-379.
2. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders’ conference / D. M. Needham [et al.] // Crit Care Med. - 2012. - Vol. 40. - P. 502-509.
3. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study / M. van den Boogaard [et al.] // Int J Nurs Stud. - 2011. - Vol. 49. - P. 775-783.
4. Widmann, C. N., Heneka, M. T. Long-term cerebral consequences of sepsis / C. N. Widmann, M. T. Heneka // Lancet Neurol. - 2014. - Vol. 13. - P. 630-636.
5. Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review / A. E. Wolters [et al.] // Intensive Care Med. - 2013. - Vol. 39. - P. 376-386.
6. Long-term cognitive impairment after critical illness / P. P. Pandharipande [et al.] // N Engl J Med. - 2013. - Vol. 369. - P. 1306-1316.
7. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults / W. J. Ehlenbach [et al.] // JAMA. - 2010. - Vol. 303. - P. 763-770.
8. Cognitive decline after hospitalization in a community population of older persons / R. S. Wilson [et al.] // Neurology. - 2012. - Vol. 78. - P. 950-956.
9. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors / A. Semmler [et al.] // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. - Vol. 84. - P. 62-69.
10. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study / M. L. Gunther [et al.] // Crit Care Med. - 2012. - Vol. 40. - P. 2022-2032.
11. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study / A. Morandi [et al.] // Crit Care Med. - 2012. - Vol. 40. - P. 2182-2189.
12. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis / T. J. Iwashyna [et al.] // JAMA. - 2010. - Vol. 304. - P. 1787-1794.
13. Risk of a diagnosis of dementia for elderly medicare beneficiaries after intensive care / C. Guerra, M. Hua, H. Wunsch // Anesthesiology. - 2015. - Vol. 123. - P. 1105-1112.
14. Infectious burden and cognitive function: the Northern Manhattan Study / M. Katan [et al.] // Neurology. - 2013. - Vol. 80. - P. 1209-1215.
15. The impact of cardiac surgery on cognition / K. Bruce [et al.] // Stress Health. - 2008. - Vol. 24. - P. 249-266.
16. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery / T. G. Monk [et al.] // Anesthesiology. - 2008. - Vol. 108. - P. 18-30.
17. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction / J. T. Moller [et al.] // Lancet. - 1998. - Vol. 351. - P. 857-861.
18. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats / X. Z. Cao [et al.] // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. - 2010. - Vol. 34. - P. 1426-1432.
19. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus / Y. Wan [et al.] // Anesthesiology. - 2007. - Vol. 106. - P. 436-443.
20. Postoperative cognitive decline / A. M. Sauer, C. Kalkman, D. van Dijk // J. Anesth. - 2009. - Vol. 23. - P. 256-259.
21. Local distribution of microglia in the normal adult human central nervous system differs by up to one order of magnitude / M. Mittelbronn [et al.] // Acta Neuropathol. - 2001. - Vol. 101. - P. 249-255.
22. Physiology of microglia / H. Kettenmann [et al.] // Physiol Rev. - 2011. - Vol. 91. - P. 461-553.
23. Ransohoff, R. M. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? / R. M. Ransohoff // Nat Neurosci. - 2016. - Vol. 19. - P. 987-991.
24. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments / I. C. Hoogland [et al.] // J. Neuroinflammation. - 2015. - Vol. 12. - P. 114.
25. Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET / C. M. Sandiego [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. - 2015. - Vol. 112. - P. 12468-12473.
26. Microglia activation in sepsis: a case-control study / A. W. Lemstra [et al.] // J. Neuroinflammation. - 2007. - Vol. 4. - P. 4.
27. The neuropathology ofseptic shock/T. Sharshar [etal.] // Brain Pathol. - 2004. - Vol. 14. - P. 21-33.
28. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms / K. M. L. Bloc, L. Zecca, J. S. Hong // Nat Rev Neurosci. - 2007. - Vol. 8. - P. 57-69.
29. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system / J. P. Godbout [et al.] // Faseb J. - 2005. - Vol. 19. - P. 1329-1331.
30. Mechanisms of longterm cognitive dysfunction of sepsis: from blood-borne leukocytes to glial cells / M. Michels [et al.] // Intensive Care Med Exp. - 2015. - Vol. 3. - P. 30.
31. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases / H. Gonzalez [et al.] // J. Neuroimmunol. - 2014. - Vol. 274. - P. 1-13.
32. An in vivo microdialysis characterization of the transient changes in the interstitial dialysate concentration of metabolites and cytokines in human skeletal muscle in response to insertion of a microdialysis probe / B. P. Carson [et al.] // Cytokine. - 2015. - Vol. 71. - P. 327-333.
33. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders / R. Rupprecht [et al.] // Nat Rev Drug Discov. - 2010. - Vol. 9, iss 12. - P. 971-988.
34. Increased expression of translocator protein (tspo) marks pro-inflammatory microglia but does not predict neurodegeneration / L. Beckers [et al.] // Mol Imaging Biol. - 2017. - Mode of access: [https://doi.org/10.1007/s11307-017- 1099-1](https://doi.org/10.1007/s11307-017-1099-1).
35. Jacobs, A. H., Tavitian, B. Noninvasive molecular imaging of neuroinflammation / A. H. Jacobs, B. Tavitian // J. Cereb Blood Flow Metab. - 2012. - Vol. 32. - P. 1393-1415.
36. Lehnardt, S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury / S. Lehnardt // Glia. - 2010. - Vol. 58. - P. 253-263.
37. Hospitalization increases risk of dementia in the elderly / J. A. Tate [et al.] // Crit Care Med. - 2014. - Vol. 42. - P. 1037-1046.
38. Alzheimer’s disease as an inflammatory disease / M. Bolos, J. R. Perea, J. Avila // Biomol Concepts. - 2017. - Vol. 8. - P. 37-43.
39. Stefaniak, J., O’Brien, J. Imaging of neuroinflammation in dementia: a review / J. Stefaniak, J. O’Brien // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2016. - Vol. 87. - P. 21-28.
40. CD40-CD40 ligand pathway is a major component of acute neuroinflammation and contributes to long-term cognitive dysfunction after sepsis / M. Michels [et al.] // Mol Med. - 2015. - Vol. 21. - P. 219-226.
41. The role of Nox2-derived ROS in the development of cognitive impairment after sepsis / M. S. Hernandes [et al.] // J. Neuroinflammation. - 2014. - Vol. 11. - P. 36.
42. Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same / I. B. Hovens [et al.] // Brain Behav Immun. - 2016. - Vol. 54. - P. 178-193.
43. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis / L. Peng, L. Xu, W. Ouyang // PLoS One. - 2013. - Vol. 8, iss. 11. - P. 79624.
44. The immune response of the human brain to abdominal surgery / A. Forsberg [et al.] // Ann Neurol. - 2017. - Vol. 81. - P. 572-582.
45. Immunotherapyfortheadjunctivetreatmentofsepsis:fromimmunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? / J. Leentjens [et al.] // Am. J. Respir Crit Care Med. - 2013. - Vol. 187. - P. 1287-1293.
46. Reduced glial activity after surgery: a sign of immunoparalysis of the brain? / A. M. Peters van Ton [et al.] // Ann Neurol. - 2017. - Vol. 82. - P. 152.

УДК 616.711-053.1-074/0-74

Герасименко М.А.1, Жукова Т.В.2, Макаревич С.В.1, Тесаков Д.К.1, Пустовойтов К.В.1, Зайцев В.А.3, Дребенкова И.В.3

1. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь
2. Международный университет «МИТСО», Минск, Беларусь
3. Научно-практический центр гигиены, Минск, Беларусь

Gerasimenko M.1, Zhukava T.2, Makarevich C.1, Tesakov D.1, Pustovoitov K.1, Zaycev B.3, Drebenkova I.3

1. Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Belarus
2. MITSO International University, Minsk, Belarus
3. Scientific and Practical Center of Hygiene, Minsk, Belarus

Влияние содержания микроэлементов в сыворотке крови у детей с врожденными деформациями позвоночника на особенности течения заболевания

The Influence of the Content of Trace Elements

in Blood Serum in Children with Congenital Deformities of Thespine on the Characteristics of the Course of the Disease

Резюме

**Введение.** Врожденные деформации позвоночника у детей являются ак­туальной проблемой здравоохранения Республики Беларусь и Российской Федерации. При различных патологиях имеет место изменение содержания микроэлементов в организме. Ввиду незначительных количеств этих химиче­ских элементов, содержащихся в организме, их называют микроэлементами, однако влияние их на благополучное развитие организма в целом и костно­суставную систему в частности переоценить трудно.

**Цель.** Изучение влияния микроэлементов тяжелых металлов на развитие врожденных аномалий позвоночника у детей.

**Материалы и методы.** Микроэлементный состав крови (Zn, P, Ca, Cu), а также содержание Se, Ag, Pb, Cd изучено у 52 пациентов с врожденными де­формациями позвоночника.

**Результаты.** В результате анализа оценки содержания исследуемых микро­элементов в сыворотке крови детей с прогрессирующими врожденными деформациями позвоночника по сравнению с «условной» нормой установ­лено, что концентрация кадмия соответствует, селена - ниже, а свинца в 33% случаев - выше нормы, вместе с тем в 19-60% образцов присутствие данных элементов не обнаружено при чувствительности используемых методов. В ис­следованной группе пациентов прооперировано 23 ребенка, что составляет 44,2% случаев. В этой группе пациентов в 86,4% случаев отмечалось повышен­ное содержание фосфора в крови, в 42,6% - свинца. Было также обнаружено отсутствие селена в 67,4% изученных случаев. Пациенты на консервативном лечении имели показатели, находящиеся в области медианы по кадмию, фос­фору и свинцу. В 6 случаях у них не был обнаружен селен, что составило 20,6%. **Выводы:**

1. Наличие тяжелых металлов в сыворотке, количество которых выходит за пределы «условных» норм, может стать критерием тяжелого течения врожденных деформаций позвоночника.
2. При решении вопроса о планировании оперативного вмешательства у ребенка младшей возрастной группы с врожденной деформацией по­звоночника биохимический метод исследования наряду с клиническими данными может стать серьезным критерием для сроков его проведения.

**Ключевые слова**: микроэлементы, прогрессирование заболевания, концен­трация, повышение уровня, условные нормы.

Abstract

**Introduction.** Congenital deformities of the spine in children are an urgent problem of public health in the Republic of Belarus and the Russian Federation. With various pathologies, there is a change in the content of trace elements in the body. In view of the insignificant amounts of these chemical elements contained in the body, they are called microelements, but their effect on the healthy development of the body as a whole and the osteoarticular system in particular is difficult to overestimate.

**Purpose.** To study the effect of trace elements of heavy metals on the development of congenital anomalies of the spine in children.

**Materials and methods.** The trace element composition of blood (Zn, P, Ca, Cu), as well as the content of Se, Ag, Pb, Cd, was studied in 52 patients with congenital spinal deformities.

**Results.** As a result of the analysis of the assessment of the content of the studied trace elements in the blood serum of children with progressive congenital deformities of the spine in comparison with the “conditional” norm, it was found that the concentration of cadmium corresponds, selenium is lower, and lead in 33% of cases is higher than the norm, at the same time in 19 60% of samples the presence of these elements was not detected with the sensitivity of the methods used. In the studied group of patients, 23 children were operated on, which is 44.2% of cases. In this group of patients in 86.4% there was an increased content of phosphorus in the blood, as well as in an increased content of lead in 42.6%. The absence of selenium was also found in 67.4% of the cases studied. Patients undergoing conservative treatment had indicators in the median region for cadmium, phosphorus and lead. In 6 cases, selenium was not detected in them, which amounted to 20.6%.

**Conclusions:**

1. The presence of the amount of heavy metals that go beyond the “conditional norms” in the serum can become a criterion for the severe course of congenital deformities of the spine.
2. When deciding on the planning of surgical intervention for a child of the younger age group with congenital deformity of the spine, the biochemical method of research, along with clinical data, can become a serious criterion for the timing of its implementation.

**Keywords:** trace elements, disease progression, concentration, level increase, conditional norms.

Введение

Врожденные деформации позвоночника у детей являются актуальной проблемой здравоохранения Республики Беларусь и Российской Федерации.

Доля выявляемых врожденных пороков развития позвоночника, соглас­но статистическим данным, в Российской Федерации составляет 2-11% среди всех деформаций позвоночного столба у детей. При этом в половине случаев отмечается прогрессирующее развитие позвоночного искривления, где не­обходимо проведение активного корригирующего лечения, включающего специальное хирургическое вмешательство, которое в ряде случаев является единственной возможностью адекватно помочь пациенту. Проводимые ранее исследования в Республике Беларусь по распространенности ортопедиче­ских деформаций позвоночника у детей показывают, что на долю врожден­ных деформаций различного генеза приходится 2,5-7% от всех выявленных случаев [1].

При различных патологиях имеет место изменение содержания микро­элементов в организме. Повышенное относительно ПДК содержание в био­логических жидкостях отдельных тяжелых металлов может свидетельствовать о хроническом воздействии токсикантов на организм и перенапряжении работы не только системы выделения, но и ферментных систем организма, тесно взаимодействующих с молекулярно-генетической системой. Это тре­бует мер по очистке организма от избытка тяжелых металлов. Повышенное содержание в крови и моче наиболее токсичных тяжелых металлов требует энергичных мер по их выведению, поскольку их избыток разрушает не толь­ко нервную, сердечно-сосудистую и иммунную системы, но оказывает самое непосредственное влияние на формирование опорно-двигательной системы.

Повышенное содержание в крови и моче селена может пролить свет на причины облысения и несовершенного остеогенеза.

Повышенное содержание в организме тяжелых металлов оказывает си- нергистское (усиливающее) влияние на их токсические свойства.

В химико-токсикологическом анализе применяется метод минерализации при исследовании биологического материала (органов трупов, биологиче­ских жидкостей, растений, пищевых продуктов и др.) на наличие так называе­мых металлических ядов [2-5, 7].

Важнейшими «металлическими ядами» являются соединения бария, вис­мута, кадмия, марганца, меди, ртути, свинца, серебра, таллия, хрома, цинка и соединения некоторых неметаллов (мышьяка, сурьмы). Ряд перечисленных выше химических элементов, соединения которых являются токсичными, ока­зывает неблагоприятное воздействие на формирование опорно-двигатель­ной системы [8-11]. В небольших количествах содержатся в тканях организма как нормальная их составная часть. Ввиду незначительных количеств этих химических элементов, содержащихся в организме, их называют микроэле­ментами, однако влияние их на благополучное развитие организма в целом и костно-суставную систему в частности переоценить трудно [12-15].

**Цель исследования**

Изучение влияния микроэлементов тяжелых металлов на развитие врож­денных аномалий позвоночника у детей.

**Материалы и методы**

Микроэлементный состав крови (Zn, P, Ca, Cu), а также содержание Se, Ag, Pb, Cd изучено у 52 пациентов с врожденными деформациями позвоночника. В этой группе в связи с прогрессированием заболевания прооперирован 21 ребенок. Нуждаются в операции еще 3 ребенка, что составляет 45%.

Для измерения содержания тяжелых металлов кадмия и свинца, а также микроэлементов серебра в биосубстратах использовался атомно-абсорбци­онный спектрометр Agilent 240Z АА с электротермической атомизацией. Для измерения содержания селена - атомно-эмиссионный спектрометр с индук­тивно-связанной плазмой Ultima-2.

Zn, P, Ca, Cu - «макроэлементы», концентрация которых в организме пре­вышает 0,01%. Элементы этой группы называют «органогенами» в связи с их ведущей ролью в формировании структуры тканей и органов. Аппарат для проведения биохимического исследования Zn, P, Ca, Cu - Conelab-30i (по стандартной схеме). Conelab-30i рассчитан на выполнение до 350 фотоме­трических тестов в час. Дает возможность программировать до 500 различных методик, включая многореагентные, осуществляя таким образом не только рутинные, но и специальные биохимические исследования, в том числе опре­деление концентрации специфических белков, индивидуальных химических веществ и их производных, лекарственный мониторинг, высокочувствитель­ное определение наркотических веществ и токсинов.

Для минерализации образцов и приготовления градуировочных раство­ров использовали 65%-ю азотную кислоту и 30%-й раствор перекиси водоро­да (квалификации «for trace analysis», Fluka). Все растворы разбавляют деио­низованной водой (Millipore, 18,2 M'O/см). Озоление биосубстратов проводят в микроволновой системе минерализации Mars 5 (CEM Corporation, США) с контролем давления и температуры.

При использовании микроволновой минерализации 0,5 г сыворотки кро­ви вносили в закрытые фторопластовые сосуды, добавляли 4 мл концентри­рованной азотной кислоты и 1 мл концентрированной перекиси водорода, выдерживали 30 мин., затем минерализовали при следующих условиях: мак­симальная мощность - 1600 W; % мощности - 80; время подъема давления - 25 мин., давление - 160 psi; температура - 210 °C; время выдержки при задан­ных параметрах - 10 мин. Полученные минерализаты охлаждали и доводили до объема 10 мл бидистиллированной водой.

Таким образом, исследуемые в данной работе химические элементы, со­гласно классификации В.И. Федорова, были отнесены к следующим группам: селен - третья, кадмий и свинец - четвертая, серебро - пятая. Объектами исследований являлись биосубстраты (сыворотка крови) детей с тяжелыми врожденными повреждениями позвоночника как наиболее широко исполь­зуемый наряду с кровью биоматериал для оценки элементного статуса чело­века.

Образцы сыворотки крови детей представлены РНПЦ травматологии и ортопедии г. Минска, отобранные в 4 кв. 2017 - 3 кв. 2018 гг. у 52 пациентов с прогрессирующими врожденными деформациями позвоночника.

Образцы биосубстратов замораживали и хранили в морозильной камере при минус 18 °С. Пробы размораживали при комнатной температуре и гомо­генизировали. Для повышения точности определения химических элементов в растворах минерализованных образцов использовали аналитические на­вески сыворотки крови не менее 0,8 г. Для минерализации образцов и при­готовления градуировочных растворов использовали 65%-ю азотную кислоту и 30%-й раствор перекиси водорода (квалификации «for trace analysis», Fluka). Все растворы разбавляли деионизованной водой (Millipore, 18,2 M'O/см).

Озоление биосубстратов проводили в микроволновой системе минерализа­ции Mars 5 (CEM Corporation, США) с возможностью контроля давления и тем­пературы.

Минерализацию проводили тремя способами: микроволновым в закры­тых сосудах с использованием микроволнового минерализатора Mars 5 (CEM Corporation, США), автоклавным в многооперационном комплексе МПК-04 и открытым с использованием блок-термостата STUART SBH 200D.

Контроль температуры и давления в реакционном сосуде осуществляется с помощью специальных датчиков. Их обратная связь с магнетроном позволяет регулировать подаваемую мощность и обеспечивает максимально точное вос­произведение задаваемых условий разложения проб, а также высокую безо­пасность работы. Помимо непрерывного контроля и поддержания заданной температуры и давления в сосуде, безопасность в аварийной ситуации обе­спечивает ряд дополнительных систем, в том числе устройство аварийного от­ключения магнетрона, система вентиляции и отвода из камеры реакционных газов, специальная конструкция двери, устойчивая к броску давления, и т. д.

Дисплей отображает как текстовую информацию о заданных и текущих параметрах процесса, так и графики изменения температуры и давления в ре­акционном сосуде. В памяти можно хранить до 100 многостадийных методик, что позволяет легко и быстро задавать условия подготовки и осуществлять полный контроль ее параметров (времени, мощности излучения, температу­ры и скорости ее подъема, давления) без использования внешнего компьюте­ра. Дополнительно поставляется программное обеспечение в среде Windows. Герметично закрывающиеся сосуды объемом 100 мл с контрольной мембра­ной XP-1500+, рассчитанные на температуру до 300 °С и давление до 100 атм, позволяют полностью исключить потери определяемых компонентов. Вну­тренняя часть сосудов изготовлена из фторсодержащего полимера TFM, что предоставляет широкие возможности выбора условий пробоподготовки, в том числе разнообразных реакционных сред. Одновременно можно исполь­зовать 12 сосудов.

При использовании микроволновой минерализации 0,5 г сыворотки кро­ви вносили в закрытые фторопластовые сосуды, добавляли 4 мл концентри­рованной азотной кислоты и 1 мл концентрированной перекиси водорода, выдерживали 30 мин., затем минерализовали при следующих условиях: мак­симальная мощность - 1600 W; % мощности - 80; время подъема давления - 25 мин., давление - 160 psi; температура - 210 °C; время выдержки при задан­ных параметрах - 10 мин. Полученные минерализаты охлаждали и доводили до объема 10 мл бидистиллированной водой.

При использовании автоклавной минерализации 0,5 г сыворотки крови вносили в реакционную фторопластовую камеру, добавляли 4 мл концентри­рованной азотной кислоты и 1 мл концентрированной перекиси водорода, выдерживали 30 мин., затем минерализовали в автоклаве при следующих ус­ловиях: 160 °C - 1 ч, 180 °C - 1 ч, 200 °C - 1 ч. Полученные минерализаты охлаж­дали и доводили до объема 10 мл бидистиллированной водой.

Для проведения пробоподготовки образцов биосубстратов методом от­крытого разложения использовали блок-термостат STUART SBH 200D.

Данный метод основан на окислительно-кислотной «мокрой» минерали­зации проб исследуемых биосубстратов с применением в качестве окисли­теля концентрированной азотной кислоты в количестве 5 мл. Для усиления полноты озоления минерализацию проводили с добавлением в окислитель­ную смесь 1 мл концентрированной перекиси водорода, выдерживая при тем­пературе 115 °С в течение 60 мин.

Результаты измерения содержания исследуемых элементов в контроль­ном образце сыворотки крови методами атомно-абсорбционной спектроме­трии с электротермической атомизацией и атомно-эмиссионной спектроме­трии с индуктивно-связанной плазмой при использовании разных способов пробоподготовки представлены в таблицах 1-3.

**Таблица 1**

**Содержание элементов в образцах сыворотки крови при использовании различных способов пробоподготовки (открытая и микроволновая системы)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Микроэлемент** | **Обнаружение элемента при пробопод- готовке, мг/л** | | **Сходимость, %** |
| **Открытая система** | **Микроволновая** |
| Cd | 4,12±0,05 | 4,99±0,17 | 19,09 |
| Pb | 55,80±4,2 | 57,20±0,1 | 2,48 |
| Ag | 3,50±0,12 | 3,78±0,12 | 7,69 |
| Se | 5,42±0,54 | 5,97±0,6 | 9,66 |

**Таблица 2**

**Содержание элементов в образцах сыворотки крови при использовании различных способов пробоподготовки (открытая и автоклавная системы)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Микроэлемент** | **Обнаружение элемента при пробопод- готовке, мг/л** | | **Сходимость, %** |
| **Открытая система** | **Микроволновая** |
| Cd | 4,12±0,05 | 4,67±0,02 | 12,5 |
| Pb | 55,80±4,2 | 53,05±0,1 | 5,05 |
| Ag | 3,50±0,12 | 3,61±0,04 | 3,09 |
| Se | 5,42±0,54 | 6,28±0,63 | 14,7 |

**Таблица 3**

**Содержание элементов в образцах сыворотки крови при использовании различных способов пробоподготовки (автоклавная и микроволновая системы)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Микроэлемент** | **Обнаружение элемента при пробопод- готовке, мг/л** | | **Сходимость, %** |
| **Открытая система** | **Микроволновая** |
| Cd | 4,67±0,02 | 4,99±0,17 | 6,62 |
| Pb | 53,05±0,35,2 | 57,20±0,1 | 7,53 |
| Ag | 3,61±0,04 | 3,78±0,12 | 4,60 |
| Se | 6,28±0,63 | 5,97±0,6 | 5,06 |

Как следует из таблиц 1-3, сходимость результатов автоклавного и микро­волнового способов пробоподготовки, в отличие от открытой минерализа­ции, удовлетворяет требования, предъявляемые к методам определения, и использованы для минерализации биосубстратов. Сравнительным анализом применения открытой системы пробоподготовки образцов сыворотки крови показано, что сходимость с микроволновой минерализацией в случае опре­деления содержания кадмия составляет 19,09%, с автоклавной - 12,5%. Дан­ный факт, по-видимому, связан с потерей следовых элементов в виде легко­летучих молекулярных соединений.

Анализ твердых проб или органических матриц сопровождался частичной блокировкой оптического пути углеродом и солями.

Для оптимизации стадии озоления использовали следующие приемы: зе­емановская коррекция фона; химическая модификация образца; метод стан­дартных добавок; разбавление; использование оптимальных температур и времен шагов на стадии озоления.

Химический модификатор представляет собой реагент (или смесь реаген­тов), добавляемый для изменения химического состава матрицы пробы (мо­дификация состава пробы), материала поверхности атомизатора (модифика­ция поверхности атомизатора), позволяющего изменить термостабильность определяемых элементов и/или матрицы.

В конечном итоге способ химической модификации, влияя на термохими­ческие процессы в атомизаторе, позволил изменить термохимическое пове­дение определяемых элементов, сопутствующих компонентов и/или матрицы пробы, устранить или резко снизить матричные помехи, существенно умень­шить неселективное поглощение, повысить чувствительность (до 10-100 раз), сходимость и правильность анализа объектов сложного состава. Универсаль­ным модификатором матрицы стал палладий, преимуществами которого яв­ляются: палладий сам определяется нечасто (поэтому неважен эффект памя­ти), доступен очень чистый палладий (фирмы Мерк), эффективно действует при определении большого числа элементов. Палладий, образующийся при взаимодействии водных растворов с углем, катализирует восстановление со­единений аналитов графитом атомизатора при сравнительно низких темпера­турах. Образующийся элемент растворяется в палладии, в результате - отсут­ствуют потери от возгонки летучих соединений (оксидов, хлоридов и проч.) аналита. Палладий более эффективен, чем никель, так как он при меньшей температуре переходит из соли в металл, однако на его эффективность влия­ет матрица, особенно сильные окислители (азотная, серная кислоты и проч.), снижая действие модификатора. Для устранения этого явления добавляли восстановители (аскорбиновую кислоту).

Пик абсорбции не увеличивается с повышением температуры, так как ско­рость потерь атомных паров из атомизатора также увеличивается с ростом температуры. Потери атомных паров происходят из-за диффузии, конвекции и расширения газа в атомизаторе. Скорость удаления атомного пара из графи­товой трубки вследствие диффузии увеличивается с повышением температу­ры из-за роста коэффициента диффузии D:

D=Tm,

где показатель степени m изменяется от 1,5 до 2,0.

Если пик атомного поглощения перекрывается с пиком фонового погло­щения, увеличение скорости приведет к уменьшению разделения этих пиков, что влияет на точность измерений скорректированной абсорбции и, соответ­ственно, на правильность результатов анализа.

Для получения максимальной чувствительности поток газа на стадии ато­мизации остановлен.

После стадии атомизации проводили шаг очистки графитовой трубки с максимальным потоком защитного газа для более полного удаления остатков матрицы и определяемого элемента.

Для получения достоверных результатов подобраны и оптимизированы условия проведения измерений для каждого конкретного элемента.

Указанным методом с соблюдением приведенных выше параметров ис­следовано содержание серебра, свинца, кадмия.

К четвертой группе относится токсичный элемент свинец, являющийся гемолитическим ядом широкого спектра действия, он циркулирует в крови в виде высокодисперсного коллоидального фосфата и альбумината свинца, от­кладывается преимущественно в костях, затем в печени и почках. Свинец в костном депо может сохраняться многие годы, при нарушении кислотно-ос­новного равновесия может выйти из него в виде легкорастворимого фосфата свинца и снова циркулировать в крови.

Установлено, что содержание этого элемента в сыворотке крови больных детей по сравнению со здоровыми увеличено в 1,5-1,8 раза.

Физиологическая значимость серебра заключается в угнетении медь- зависимых ферментов, таких как церулоплазмин, супероксиддисмутаза, до- фамин-бета-гидроксилаза, тирозиназа, аминоксидаза и т. д. Серебро является антагонистом меди.

Однако использование статистических параметров средних величин или центильной шкалы может быть расценено как статистическая характеристи­ка исследованной группы, но не как отражение состояния здоровья. Понятие «нормального значения» содержания того или иного элемента лишь предпо­лагается, однако в настоящее время не существует точной связи определения «нормальности» и здоровья населения.

Для формирования групп риска при интоксикации металлами использова­лись такие показатели, как биологически допустимый уровень и критический уровень содержания химических элементов в биосредах.

При значительном превышении допустимого уровня по одному из элемен­тов у многих обследованных целесообразно использовать понятие критическо­го уровня, при котором наблюдаются биохимические изменения, связанные с токсическим воздействием металла или дефицитом эссенциального элемента.

Ввиду ограниченности количества химических элементов, для которых показатели допустимого содержания в биосубстратах разработаны офици­ально, при оценке распространенности их дисбаланса обычно используются условно допустимые рабочие величины, основанные на данных о верхнем и нижнем пределах физиологического содержания элементов, так называемые референтные значения.

Определение границы между нормой и патологией при изучении микро- элементного баланса представляет собой сложный процесс, который базиру­ется на изучении не только количественных параметров, но и соотношений элементов. Для оценки воздействия имеющихся концентраций биоэлементов на организм имеет значение выявление в первую очередь количественных от­клонений: избытка токсичных элементов; дефицита или избытка эссенциаль­ных макро- и микроэлементов.

Элементы первой группы содержатся в сыворотке крови в наибольшем количестве - 80-3335 мг/л, второй группы - в диапазоне 0,5-40 мг/л.

Для элементов, отнесенных в третью группу, четкие нормативы их со­держания в сыворотке крови отсутствуют. Приводятся данные различных авторов о границах физиологических значений содержания селена в сыво­ротке крови, где нижняя граница нормы здорового человека составляет от 46 до 110 мкг/л, верхняя - от 143 до 150 мкг/л. По данным института питания РАМН, за норму принято содержание селена 115-120,0 мкг/л.

Нормативы элементов, отнесенных к четвертой группе, среди которых свинец и кадмий, являются условными и составляют 0,04-0,5 мкг/л. Так, при­веденные данные по содержанию свинца в сыворотке значимо различаются и оказываются выше установленных норм.

Содержание элементов, отнесенных к пятой группе, в сыворотке крови должно находиться в пределах 0,005-0,05 мкг/л.

По данным А.В. Скального, средний уровень серебра (элемента пятой группы) в плазме крови составляет 0,4-1,2 мкг/л.

За «условную норму» содержания свинца в сыворотке крови приняты зна­чения 0,02-0,12 мг/л; кадмия - 0,001-0,0054 мг/л (при определении методом ЭТТАС), 0,0001-0,002 мг/л (при определении методом АЭС-ИСП).

**Результаты и обсуждение**

Содержание микроэлементов и токсичных металлов у пациентов изучен­ной группы представлено в таблицах 4-5.

**Таблица 4**

**Содержание микроэлементов и токсичных металлов в сыворотке крови пациентов**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ образца** | **Содержание микроэлементов, мкг/л** | | |
| **Pb** | **Cd** | **Ag** |
| 21 | 0,515 | менее 0,05 | 14,277 |
| 22 | менее 1,35 | менее 0,05 | 4,391 |
| 23 | менее 1,26 | менее 0,05 | 2,223 |
| 24 | 25,699 | менее 0,05 | 0,935 |
| 25 | 55,150 | менее 0,09 | 24,108 |
| 26 | 55,688 | менее 0,07 | 1,238 |
| 27 | 74,957 | менее 0,07 | 49,067 |
| 28 | 29,704 | менее 0,07 | 0,348 |
| 29 | 8,399 | менее 0,04 | менее 0,05 |
| 30 | 54,821 | менее 0,06 | менее 0,07 |
| 31 | 75,200 | менее 0,05 | менее 0,07 |
| 32 | 41,961 | менее 0,05 | менее 0,06 |
| 33 | 56,268 | менее 0,08 | менее 0,10 |
| 34 | 28,125 | менее 0,08 | менее 0,10 |
| 35 | 246,460 | 0,084 | менее 0,12 |
| 36 | 151,330 | менее 0,10 | менее 0,12 |
| 37 | 91,772 | менее 0,10 | менее 0,12 |
| 38 | менее 3,71 | менее 0,15 | менее 0,192 |
| 39 | 108,411 | менее 0,09 | менее 0,11 |

Окончание таблицы 4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ образца** | **Содержание микроэлементов, мкг/л** | | |
| **Pb** | **Cd** | **Ag** |
| 40 | 127,335 | менее 0,10 | менее 0,12 |
| 41 | 143,792 | 2,704 | 6,238 |
| 42 | 9,284 | менее 0,05 | менее 0,17 |
| 43 | менее 3,71 | менее 0,05 | менее 0,04 |
| 44 | 107,142 | менее 0,04 | менее 0,05 |
| 45 | 117,375 | менее 0,05 | менее 0,07 |
| 46 | 134,634 | 3,119 | менее 0,12 |
| 47 | 89,122 | менее 0,05 | менее 0,22 |
| 48 | 10,137 | менее 0,03 | менее 0,64 |
| 49 | 26,890 | менее 0,05 | менее 0,03 |
| 50 | 33,456 | менее 0,07 | менее 0,07 |
| 51 | 148,981 | менее 0,05 | 7,298 |
| 52 | 37,018 | 0,354 | менее 0,07 |

**Таблица 5**

**Содержание микроэлементов в сыворотке крови пациентов с прогрессирующими врожденными деформациями позвоночника**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ образца** | **Содержание микроэлементов, мкг/л** | | | |
| **Zn** | **P** | **Ca** | **Cu** |
| 1 | 16,03 | 1,65 | 3,33 | 15 |
| 2 | 16,11 | 1,12 | 3,09 | 13 |
| 3 | 15,52 | 1,79 | 2,93 | 11 |
| 4 | 11,12 | 1,52 | 1,7 | 6 |
| 5 | 11,75 | 1,19 | 1,48 | 13 |
| 6 | 12,58 | 1,01 | 1,52 | 10 |
| 7 | 11,76 | 1,66 | 1,64 | 17 |
| 8 | 13,04 | 1,63 | 1,75 | 13 |
| 9 | 18,08 | 1,34 | 4,01 | 16 |
| 10 | 15,32 | 1,76 | 2,06 | 11 |
| 11 | 24,63 | 1,50 | 7,46 | 22 |
| 12 | 13,57 | 1,76 | 1,66 | 15 |
| 13 | 14,86 | 1,77 | 1,87 | 13 |
| 14 | 12,18 | 1,39 | 1,68 | 15 |
| 15 | 15,62 | 1,55 | 4,82 | 14 |
| 16 | 13,09 | 1,75 | 3,16 | 11 |

Окончание таблицы 5

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ образца** | **Содержание микроэлементов, мкг/л** | | | |
| **Zn** | **P** | **Ca** | **Cu** |
| 17 | 15,16 | 1,22 | 4,64 | 16 |
| 18 | 11,92 | 1,04 | 4,09 | 17 |
| 19 | 12,57 | 1,87 | 1,23 | 11 |
| 20 | 12,08 | 1,07 | 3,99 | 10 |
| 21 | 16,03 | 1,56 | 1,78 | 11 |
| 22 | 12,45 | 1,08 | 2,76 | 11 |
| 23 | 12,09 | 1,35 | 2,06 | 14 |
| 24 | 13,07 | 1,73 | 1,68 | 15 |
| 25 | 15,52 | 1,06 | 1,72 | 13 |
| 26 | 13,59 | 1,33 | 1,06 | 11 |
| 27 | 23,08 | 1,76 | 1,16 | 16 |
| 28 | 16,03 | 1,65 | 3,33 | 15 |
| 29 | 16,11 | 1,12 | 3,09 | 13 |
| 30 | 15,52 | 1,79 | 2,93 | 11 |
| 31 | 11,12 | 1,52 | 1,7 | 6 |
| 32 | 11,75 | 1,19 | 1,48 | 13 |
| 33 | 12,58 | 1,01 | 1,52 | 10 |
| 34 | 11,76 | 1,66 | 1,64 | 17 |
| 35 | 13,04 | 1,63 | 1,75 | 13 |
| 36 | 18,08 | 1,34 | 4,01 | 16 |
| 37 | 15,32 | 1,76 | 2,06 | 11 |
| 38 | 24,63 | 1,50 | 7,46 | 22 |
| 39 | 13,57 | 1,76 | 1,66 | 15 |
| 40 | 14,86 | 1,77 | 1,87 | 13 |
| 41 | 12,18 | 1,39 | 1,68 | 19 |
| 42 | 15,62 | 1,55 | 4,82 | 12 |
| 43 | 16,08 | 1,72 | 5,34 | 18 |
| 44 | 18,11 | 2,04 | 4,04 | 11 |
| 45 | 12,07 | 1,38 | 7,38 | 23 |
| 46 | 13,62 | 1,74 | 6,35 | 10 |
| 47 | 25,11 | 1,39 | 1,44 | 13 |
| 48 | 15,75 | 1,55 | 6,34 | 19 |
| 49 | 11,67 | 1,04 | 6,88 | 12 |
| 50 | 16,02 | 0,35 | 1,27 | 14 |
| 51 | 10,69 | 1,74 | 1,09 | 14 |
| 52 | 15,02 | 1,27 | 1,35 | 15 |

В результате анализа полученных данных установлено, что диапазоны значений содержания микроэлементов в сыворотке крови детей с прогрес­сирующими врожденными деформациями позвоночника составляют, мкг/л: для свинца - 0,001-246,460; кадмия - 0,001-3,387; серебра - 0,001-165,786; селена - 0,001-52,26 с медианами соответственно 0,001; 0,001; 3,819 и 14,650. Содержание кальция - 2,15-2,50 mmol/l; меди - 13-24 мкмоль/л; фосфора - 0,80-1,61 мкмоль/л; цинка - 10,4-16, 8 мкмоль/л.

Содержание селена в сыворотке крови детей значительно ниже «услов­ной» нормы, при этом даже максимальное значение (52,26 мкг/л) не достигает нижней границы референсного диапазона. Кроме того, в 19% представленных образцов сыворотки крови детей с костной патологией не обнаружено при­сутствие селена при чувствительности используемого метода.

Исследованием содержания серебра в биосубстратах детей с прогрес­сирующими врожденными деформациями позвоночника установлено, что в 53,8% случаев при чувствительности данного метода этот микроэлемент не обнаружен, в остальных образцах - выше «условной» нормы.

Концентрация кадмия в сыворотке крови детей не выходит за границы «условной» нормы. Следует отметить, что в 59,6% образцов присутствие кад­мия не обнаружено при чувствительности данного метода.

Анализ содержания свинца в сыворотке крови детей с костной патологией показал, что в 32,7% образцов содержание этого элемента превышает «услов­ную» норму, в 34,6% свинец не обнаружен при чувствительности используе­мого метода.

Анализ содержания цинка в сыворотке крови детей с костной патологией показал, что в 25,4% образцов содержание этого элемента превышает «услов­ную» норму, фосфора - в 42,3%, Са - в 28,84%. По показателям меди данная группа пациентов находилась в пределах средних значений.

Таким образом, в результате анализа оценки содержания исследуемых микроэлементов в сыворотке крови детей с прогрессирующими врожденны­ми деформациями позвоночника по сравнению с «условной» нормой уста­новлено, что концентрация кадмия соответствует, селена - ниже, а свинца в 33% случаев - выше нормы, вместе с тем в 19-60% образцов присутствие дан­ных элементов не обнаружено при чувствительности используемых методов. В исследованной группе пациентов прооперировано 23 ребенка, что состав­ляет 44,2% случаев. В этой группе пациентов в 86,4% отмечалось повышен­ное содержание фосфора в крови, а также повышенное содержание свинца в 42,6%. Было также обнаружено отсутствие селена в 67,4% изученных случаев. Пациенты, находящиеся на консервативном лечении, имели показатели, на­ходящиеся в области медианы по кадмию, фосфору и свинцу. В 6 случаях у них не был обнаружен селен, что составило 20,6%.

Выводы

1. Наличие количества тяжелых металлов, выходящих за пределы «условных норм» в сыворотке, может стать критерием тяжелого течения врожденных деформаций позвоночника.
2. При решении вопроса о планировании оперативного вмешательства ре­бенку младшей возрастной группы с врожденной деформацией позвоноч­ника биохимический метод исследования наряду с клиническими данны­ми может стать серьезным критерием для сроков его проведения.

**Литература**

1. Андрианов, В. Л. Заболевания и повреждения позвоночника у детей и под­ростков / В. Л. Андрианов, Г. А. Баиров, В. И. Садофьева, Р. Э. Райе. - Ленин­град: Медицина, 1985. - 310 с.
2. Золотов, Ю. А. Основы аналитической химии. В 2 кн. Кн. 2. Методы химиче­ского анализа: Учебное пособие для вузов, исп. / Ю. А. Золотов [и др.]; под общ. ред. Ю. А. Золотова. - 3-е изд. - М.: Высшая школа, 2004. - 503 с.
3. Отто, М. Современные методы аналитической химии / М. Отто; под ред. А. А. Гармаша. - 3-е изд. - М.: Техносфера, 2008. - 544 с.
4. Беляцкий, В. Н. Основы методов атомно-абсорбционной и атомно-эмис­сионной спектроскопии: Учеб.-метод. пособие / В. Н. Беляцкий. - Минск: БГМУ, 2015. - 40 с.
5. Ищенко, А. А. Спектральные методы анализа: Учебное пособие / А. А. Ищен­ко. - М.: МИТХТ, 2013. - 167 с.
6. Бейзель, Н. Ф. Атомно-абсорбционная спектрометрия: Учебное пособие / Н. Ф. Бейзель. - Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2008. - 72 с.
7. Пупышев, А. А. Атомно-абсорбционный спектральный анализ / А. А. Пупы- шев. - М.: Техносфера, 2009. - 784 с.
8. Бёккер, Ю. Спектроскопия / Ю. Бёккер. - М.: Техносфера, 2009. - 528 с.
9. Чегринцев, С. Н. Атомно-абсорбционный анализ / С. Н. Чегринцев. - Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2014. - 44 с.
10. Гарифзянов, А. Р. Эмиссионная фотометрия пламени и атомно-абсорбци­онная спектроскопия: Учебное пособие / А. Р. Гарифзянов. - Казань: Казан. гос. ун-т им. В. И. Ульянова-Ленина, 2009. - 94 с.
11. Семенова, И. В. Диагностика элементного состава природных и промыш­ленных вод / И. В. Семенова, Д. Г. Суровяткина // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. - 2015. - № 2. - Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21507>. - Дата доступа: 20.11.2017.
12. Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плаз­мой электронный ресурс : энциклопедия. - Режим доступа: http://www. eurasiancommission.org. - Дата доступа: 21.11.2017.
13. Марукович, Е. И. Эмиссионный спектральный анализ / Е. И. Марукович, А. Г. Непокойчицкий. - Минск: Беларуская навука, 2013. - 307 с.
14. СТБ ISO 11885-2011 «Качество воды. Определение некоторых элементов методом атомно-эмисиионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой».
15. Boumans, P. W. J. M. Inductively Coupled Plasma Emission Spectrometry, Part 1: Methodology, Instrumentation and Performance. - New York, United States: John Wiley & Sons Inc, 1987. - 608 p.

УДК 616.831-005.4

Сенько К.В.

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Senko K.

City Clinical Hospital of Emergency Care, Minsk, Belarus

Нейровизуализация при ишемическом инсульте

Neuroimaging in Ischemic Stroke

Резюме

Лечение ишемического инсульта претерпело кардинальные изменения в последнее время после продемонстрированной в многочисленных исследо­ваниях эффективности эндоваскулярной терапии. Отбор пациентов как для внутривенной, так и для эндоваскулярной реперфузионной терапии основан на своевременной визуализации с помощью компьютерной или магнитно-ре­зонансной томографии. Помимо неконтрастной компьютерной томографии, которая в течение многих лет была единственным методом визуализации, ак­тивно используются более сложные, такие как КТ-ангиография и КТ-перфузия. Все большее количество пациентов обследуется с помощью магнитно-резо­нансной томографии в качестве первичного метода визуализации. Это, в свою очередь, будет во все большей степени способствовать принятию решений о проведении реперфузионной терапии по мере увеличения терапевтического временного окна. В этом обзоре обсуждаются современные радиологические диагностические стратегии, а также преимущества и недостатки различных методов визуализации.

**Ключевые слова:** инсульт, реперфузионная терапия, нейровизуализация, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Abstract

The treatment of ischemic stroke has undergone dramatic changes recently after the effectiveness of endovascular therapy demonstrated in numerous studies. The selection of patients for both intravenous and endovascular reperfusion therapy is based on timely imaging using computed tomography or magnetic resonance imaging. In addition to non-contrast computed tomography, which for many years has been the only imaging technique, more complex ones such as CT angiography and CT perfusion are actively used. An increasing number of patients are examined using magnetic resonance imaging as the primary imaging method. This, in turn, will increasingly contribute to decision-making on reperfusion therapy as the therapeutic time window increases. This review discusses current radiological diagnostic strategies, as well as the advantages and disadvantages of various imaging techniques.

**Keywords:** stroke, reperfusion therapy, neuroimaging, computed tomography, magnetic resonance imaging.

Введение

Последние достижения в области реперфузионной терапии произвели революцию в лечении ишемического инсульта (ИИ). В 1995 году было уста­новлено, что системная тромболитическая терапия (сТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) эффективна при ишемическом инсульте в течение 3 часов после появления неврологических симптомов [1]. Последующие исследования расширили временной интервал для применения rtPA до 4,5 ч [2]. Тем не менее установлено, что системный тромболизис недостаточно эффективен при инсульте с наличием окклюзии крупной артерии [3].

Эндоваскулярная терапия (ЭВТ) была впервые применена у пациен­тов с ИИ при наличии окклюзии крупной артерии в начале 2000-х годов [4].

В 2013 году было проведено 3 проспективных многоцентровых рандоми­зированных контролируемых исследования (РКИ): IMS III [5], MR RESCUE [6] и SYNTHESIS EXP [7], которые, в свою очередь, не продемонстрировали значи­тельного клинического преимущества ЭВТ по сравнению со стандартной ме­дикаментозной терапией, что, вероятно, было обусловлено отсутствием обя­зательных требований к проведению ангиовизуализации с целью выявления артериальной окклюзии и несовершенством эндоваскулярных устройств для проведения интервенции. Тем не менее мета-анализ данных IMS III показал значительный положительный эффект от ЭВТ в подгруппе пациентов с дока­занной окклюзией крупной артерии [8].

В 2015 году 5 РКИ независимо друг от друга показали безопасность и эф­фективность ЭВТ при ИИ, вызванном окклюзией крупной артерии в каротид­ном бассейне в течение 6-12 ч после появления симптомов [9-13]. В 2016 го­ду сообщалось о похожих результатах в трех дополнительных исследовани­ях [14-16]. В начале 2018 года в исследованиях DAWN и DEFUSE 3-е терапевти­ческое окно было расширено до 16-24 ч от момента, когда пациент был здоров, на основании результатов диффузионной МРТ (DWI) или КТ-перфузии (КТП) [17, 18]. Эти исследования также показали, что тромбэктомия в течение расширен­ного временного окна не была связана со значительно более высоким риском симптомной геморрагической трансформации (сГТ) очага инфаркта [17, 18].

**Методы визуализации, применявшиеся в РКИ**

Последние РКИ значительно отличались друг от друга методами визуа­лизации для отбора пациентов. Неконтрастная КТ и КТ-ангиография (КТА) ис­пользовались для отбора пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом и небольшим объемом инфаркта при наличии окклюзии крупной артерии в большинстве клинических исследований [9, 11-16, 18]. Для выявления паци­ентов с перфузионным несоответствием (т. е. с небольшим ядром инфаркта и большой ишемической полутенью) в исследованиях EXTEND-IA, SWIFT PRIME, DEFUSE 3 и EXTEND-IA TNK были использованы такие методы нейровизуали­зации, как КТ-перфузия, диффузионная/перфузионная МРТ и МР-ангиогра- фия (МРА) [10, 13, 18, 19]. Исследование DAWN [17] основывалось на клинико- визуализационном несоответствии (т. е. выраженном неврологическом дефи­ците с небольшим объемом инфаркта). В исследовании ESCAPE многофазная КТА использовалась для оценки степени коллатерального кровообращения, на основании результатов которой пациенты с отсутствием или плохо разви­тыми коллатералями были исключены из исследования [11].

**Компьютерная томография и ASPECTS**

Неконтрастная КТ широко доступна и может быть выполнена в течение нескольких минут после поступления пациента в приемное отделение. Она имеет высокую чувствительность при выявлении интракраниальных крово­излияний [20]. Шкала ASPECT была разработана для количественной оценки ранних ишемических изменений на неконтрастных КТ-сканах. Территория кровоснабжения средней мозговой артерии (СМА) разделена на 10 зон на двух аксиальных КТ-срезах: на уровне базальных ядер и верхнего края базаль­ных ядер. Один балл вычитается при выявлении раннего признака инсульта в каждой зоне. Нормальная КТ без наличия каких-либо признаков ишемии оце­нивается в 10 баллов, как показано на рис. 1, оценка 0 указывает на диффуз­ные ишемические изменения на всей территории кровоснабжения СМА [21].

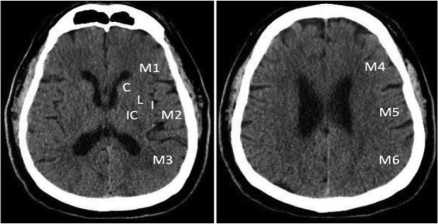


Рис. 1. Области бассейна СМА, определяемые на КТ при оценке по ASPECTS:

C - Caudate - хвостатое ядро; I - Insular ribbon - кора островковой доли;

IC - Internal сapsule - внутренняя капсула; L - Lentiform nucleus - чечевицеобразное ядро; M1-M6 - кортикальные области

Оценка по ASPECTS также может быть рассчитана на основании исходных КТА-сканов или диффузионных МР-изображений [12, 13, 22]. Выявление ран­них ишемических изменений по исходным КТА- и DWI-изображениям более чувствительно, чем по неконтрастным КТ-сканам, что способствует более точ­ному прогнозированию конечного объема инфаркта [22].

Следует отметить, что оценка по ASPECTS имеет несколько ограниче­ний. Во-первых, она ограничена бассейном кровоснабжения СМА [21]. Во- вторых, она основана на анатомо-топографическом структурировании с не­равномерным удельным весом областей головного мозга, т. е. тяжесть клини­ческого состояния в большей степени зависит от локализации поражения и в меньшей от его объема [23]. Наконец, она имеет низкую чувствительность и межоценочную сопоставимость в отношении выявления ранних ишемиче­ских изменений [24]. Тем не менее низкая надежность интерпретации изобра­жений может быть преодолена с помощью повышения квалификации врачей лучевой диагностики.

Было установлено, что оценка по ASPECTS является одним из главных пре­дикторов клинического исхода при применении реперфузионных методов лечения [9, 12, 25]. Мета-анализ объединенных данных из 5 РКИ показал яв­ное преимущество тромбэктомии у пациентов с оценкой по ASPECTS, боль­шей либо равной 6. Когда эффект лечения был проанализирован в трех груп­пах ASPECTS 0-5, 6-8 и 9-10, положительный результат отмечался в группах ASPECTS 6-8 и 9-10 со скорректированным соотношением шансов 2,34 (95% ДИ: 1,68-3,26) и 2,66 (95% ДИ: 1,61-4,40) соответственно. Не было установле­но явной пользы для 121 пациента с ASPECTS 0-5. Эти данные, по-видимому, подтверждают использование оценки по ASPECTS 6-10 в качестве косвенного маркера малого объема ядра инфаркта [25].

**КТ-ангиография для скрининговой визуализации окклюзии крупных артерий**

КТА головы и шеи - контрастное исследование с высокой чувствительно­стью и специфичностью, применяющееся для оценки сосудистой сети головно­го мозга. Она также предоставляет важную информацию о коллатеральном кро­вообращении, состоянии сосудов шеи, дуги аорты и церебральной ишемии [26, 27]. КТА может помочь рентгенэндоваскулярному хирургу выбрать оптималь­ную стратегию лечения и сократить время «от пункции до реперфузии» [27].

Снижение интенсивности контрастного усиления на исходных КТА- изображениях свидетельствует о снижении объема церебрального крово­тока (CBV). Исходные КТА-изображения более чувствительны в прогнозирова­нии конечного объема и исхода инфаркта, чем неконтрастная КТ [26]. Следует отметить, что медленная скорость введения контрастного препарата и раннее начало проведения сканирования могут привести к переоценке размера ин­фаркта.

В большинстве последних исследований КТА использовалась для отбора пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом и окклюзией крупной ар­терии для проведения ЭВТ [9-18].

**КТ-ангиография для оценки коллатерального кровообращения**

Достоверно установлено, что степень развития коллатерального крово­обращения сильно варьируют среди пациентов [26, 28]. Она напрямую влияет на размер ишемической полутени и прогрессирование инфаркта [28, 29]. КТА является наиболее часто используемым методом визуализации для оценки коллатерального кровообращения [28]. Многофазная КТА более информатив­на, чем обычная монофазная КТА, благодаря способности исследовать колла­теральный кровоток во временном интервале. Динамическая КТА способна оценить время ретроградного наполнения и визуализировать дистальные ветви церебральных артерий. В то же время цифровая субтракционная ангио­графия остается «золотым» стандартом визуализации, учитывая ее трехфаз­ную оценку артериальной, капиллярной и венозной циркуляции с высоким временным и пространственным разрешением [26]. Степень развития лепто­менингеальных коллатералей можно полуколичественно оценить, сравнив ретроградное пиальное артериальное наполнение с контралатеральным по­лушарием. Основным ограничением оценки коллатерального кровотока при проведении монофазной КТА является то, что единственная серия сканов, полученная во время контрастирования, может ошибочно интерпретировать хорошо развитые коллатерали как плохие, если сканирование проведено на ранней стадии артериальной фазы [28].

Оптимальное коллатеральное кровообращение связано с более медлен­ным прогрессированием инфаркта и может допускать проведение реперфу­зионной терапии за пределами традиционного временного окна. Хорошо раз­витый коллатеральный лептоменингеальный кровоток связан с лучшим функ­циональным исходом, а также более низкими показателями сГТ и смертности после ЭВТ [28, 29]. Оценка коллатерального кровотока по КТА коррелирует со степенью тяжести по ASPECTS, установленной на основании неконтрастной КТ. Минимальное количество или отсутствие коллатералей в области эквива­лентной половине и более территории кровоснабжения СМА было связано с оценкой по ASPECTS, равной или меньшей 5 баллов [27]. Исследования DAWN и DEFUSE 3 продемонстрировали преимущества проведения поздней река­нализации в течение 16-24 ч с использованием профиля клинико-визуализа- ционного несоответствия, свидетельствующего о хорошей степени развития коллатералей [17, 18].

Недавний системный обзор и мета-анализ подтвердили благоприятное прогностическое влияние хорошей степени развития коллатералей на функ­циональный результат после ЭВТ [29, 30].

**Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангио­графия**

МРТ и МРА также могут использоваться для диагностики ИИ и окклюзии крупной артерии. Диффузионно-взвешенные изображения являются высоко­чувствительными и специфичными для выявления ранних ишемических из­менений в течение первых 6 ч после появления симптомов инсульта [31, 32]. Ранняя обратимая ишемия имеет нерезко выраженную степень снижения коэффициента диффузии (ADC) из-за умеренного снижения скорости мозгово­го кровотока (CBF) [31]. Своевременно выполненная реперфузионная терапия может обратить вспять диффузионные нарушения. При отсутствии реперфу­зии диффузионные нарушения становятся необратимыми [32]. Стандартный МР-протокол при исследовании пациентов с ИИ должен в обязательном по­рядке включать как минимум программы DWI, FLAIR и SWI [24].

МРА является хорошей альтернативой КТА для оценки окклюзии крупной артерии и коллатерального кровообращения. Неконтрастная МРА и МРА с контрастным усилением обеспечивают высокоразрешающую визуализацию сосудов шеи и Виллизиева круга [24].

Следует отметить, что применение МРТ/МРА в отборе пациентов для про­ведения реперфузионной терапии имеет существенные недостатки. МРТ не может быть своевременно выполнена при лечении острого инсульта в большинстве медицинских центров. Требуется время, чтобы обследовать пациентов на наличие ферромагнитных имплантов и получить доступ к МР- томографу. МР-последовательности крайне восприимчивы к движению пациентов. Кроме того, достаточно трудно контролировать состояние неста­бильных пациентов в МР-томографе [24].

**КТ-перфузия (КТП) и МР-диффузия/перфузия**

Острая окклюзия крупной артерии может привести к значительному сни­жению скорости мозгового кровотока, что, в свою очередь, приводит к форми­рованию небольшого ядра инфаркта и окружающей зоны ишемизированной ткани - пенумбры, которая может быть спасена в результате быстро и каче­ственно проведенной реканализации. Без реперфузии ядро инфаркта может расширяться и достигать размера пенумбры в зависимости от продолжитель­ности персистирования окклюзии и степени развития коллатералей [33].

КТ-перфузия - это динамическое исследование с контрастным усилени­ем, разработанное для анализа ядра инфаркта и ишемической полутени на основании показателей скорости мозгового кровотока, среднего времени транзита (MTT) и объема церебральной крови [34]. Ядро инфаркта определя­ется как участок мозговой ткани с более чем 70%-м снижением CBF по срав­нению с нормальным контралатеральным полушарием, а ишемическая полу­тень определяется как область с более чем на 6 с замедленным поступлением контрастного вещества [27, 34]. Ишемическая полутень идентифицируется по несоответствию между CBF и CBV, тогда как в ядре инфаркта наблюдается одинаковое снижение как CBF, так и CBV [34, 35]. Несоответствие между ядром инфаркта и пенумброй является косвенным показателем степени развития коллатерального кровотока [30].

МР-диффузия/перфузия очень чувствительны в отношении обнаружения ядра инфаркта и пенумбры. МРТ может предсказать клинический ответ на раннюю реперфузионную терапию [36]. Однако ткани, подверженные риску, могут быть переоценены на основании перфузионно-взвешенной визуализа­ции [37].

Как КТП, так и МР-перфузионные изображения могут быть получены с по­мощью современных сканеров КТ и МРТ в течение 5-10 минут [18]. Постобра­ботка полученных данных у этих методов исследования аналогична.

В исследовании DAWN оценивались безопасность и эффективность ЭВТ для пациентов с окклюзией крупной артерии в течение 6-24 часов после по­следнего известного времени, когда пациент был здоров [17]. Приблизитель­но у 60% пациентов симптомы инсульта выявлялись при пробуждении. Ос­новными критериями включения были тяжелый неврологический дефицит и небольшое ядро инфаркта по данным МРТ или КТП. Уровень функциональной независимости через 90 дней после ЭВТ составил 49% по сравнению с 13% в контрольной группе.

В исследовании DEFUSE 3 КТП была выполнена у 73% пациентов, а диф- фузионная/перфузионная МРТ была проведена у остальных 27%. Критериями включения являлись исходный объем инфаркта (менее 70 мл), отношение ишемической полутени к ядру инфаркта (большему либо равному 1,8) и аб­солютное несоответствие ишемической полутени и ядра инфаркта (большее либо равное 15 мл). ЭВТ выполнялась пациентам с перфузионным несоот­ветствием, выявленным через 6-16 ч после последнего известного времени, когда пациент был здоров. Уровень функциональной независимости через 90 дней был значительно выше, чем в контрольной группе (45% и 17% соот­ветственно) [18].

Исследования DAWN и DEFUSE 3 продемонстрировали значительную эф­фективность ЭВТ в терапевтическом окне 16-24 ч путем отбора пациентов с клинико-визуализационным несоответствием, выявленным на основании перфузионных методов визуализации [17, 18]. Эти результаты привели к сдви­гу парадигмы от «временного окна» к «тканевому окну», диагностируемому с помощью мультимодальной визуализации.

Недавние исследования показали, что критерии отбора, основанные на перфузионной визуализации, в исследованиях DAWN и DEFUSE 3, возможно, исключили значительную долю пациентов, которые могли бы получить пользу от проведения ЭВТ. В одноцентровом исследовании 79 пациентов, сравнива­ющем размер первичного ядра инфаркта, визуализируемого при проведении КТП, с размером сформировавшегося инфаркта, выявленного на контрольном КТ-исследовании, установлено, что КТП переоценивает ядро инфаркта более чем на 10 мл у 38% пациентов [38, 39]. Таким образом, отбор пациентов на ос­новании КТП может исключить пациентов, которые могут получить пользу от реперфузионной терапии. Два недавних исследования показали, что ЭВТ мо­жет принести пользу пациентам с большим ядром инфаркта (DWI-ASPECTS <5 или DWI >70 мл) [40, 41].

**Перспективы: от временного окна до перфузионного несоответствия**

Перфузионная визуализация, применявшаяся в 4 основных исследовани­ях, помогла продемонстрировать хороший лечебный эффект от ЭВТ [10, 12] в расширенном до 16-24 ч терапевтическом окне [17, 18]. В свою очередь, объ­ем ядра инфаркта в среднем составлял только 12, 6, 7,6 и 9,4 мл в исследова­ниях EXTEND-IA, SWIFT PRIME, DAWN и DEFUSE 3 соответственно [10, 12, 17, 18]. Следовательно, лучший эффект лечения в исследованиях с использованием предварительной перфузионной визуализации, вероятно, является результа­том строгого отбора пациентов с небольшим ядром инфаркта. К сожалению, в реальной практике существует множество ограничений для рутинного при­менения мультимодальных методов визуализации.

Во-первых, в недавнем систематическом обзоре и мета-анализе дан­ных отдельных пациентов из всех последних РКИ, которые сравнивали ЭВТ со стандартной медикаментозной терапией, перфузионное несоответствие достоверно не было связано ни с функциональной независимостью, ни с функциональным улучшением [43]. Пациенту не должно быть отказано в про­ведении ЭВТ в течение 6 часов после начала инсульта исключительно на осно­вании предполагаемого большого ишемического ядра.

Во-вторых, использование перфузионной визуализации для отбора паци­ентов может привести к задержке реперфузионной терапии [18]. В мета-ана­лизе объединенных данных из 5 РКИ более раннее лечение было связано с более низкой степенью инвалидности [43]. Более поздний мета-анализ пока­зал, что 30-минутная задержка проведения реперфузии оказала такое же не­благоприятное влияние на функциональный исход, как и увеличение объема ишемического ядра на 10 мл [44]. В когортном исследовании было установ­лено, что использование мультимодальных методов визуализации замедляет сроки начала проведения реперфузионной терапии без улучшения клиниче­ских результатов [45].

В-третьих, критерии отбора для перфузионной визуализации могут ис­ключать значительную долю пациентов, которые могли бы получить пользу от реперфузионной терапии [12, 39-41]. Установлено, что КТП и МР-диффузия/ перфузия переоценивают ядро инфаркта [37, 38]. Ряд недавних исследований продемонстрировал, что тромбэктомия может помочь пациентам, которые не подходят по критериям включения DAWN и DEFUSE-3 [39-41].

Наконец, возможности перфузионной визуализации не всегда доступны, особенно в развивающихся регионах. Значительная часть пациентов во всем мире будет лишена доказанной эффективной терапии, если в рутинной кли­нической практике строго следовать критериям включения, основанным на данных перфузионной визуализации.

Поскольку ЭВТ доказала свою эффективность в 10 независимых РКИ [9-18], необходимо проводить лечение всем нуждающимся пациентам в кратчайшие сроки. Стоит отметить, что в 8 из 10 исследований использовалась шкала ASPECT для количественной оценки ранних признаков инфаркта [9, 11, 13-16, 18].

**Алгоритм нейровизуализации при ишемическом инсульте**

Идеальный алгоритм по нейровизуализации пациентов с ИИ при решении вопроса о проведении реперфузионной терапии должен быть широко до­ступным, быстрым для выполнения и интерпретации, высокочувствительным в выявлении ранних признаков инфаркта, окклюзии крупной артерии и степе­ни развития коллатералей [9-18, 27].

Шкала NIHS общепризнанно является достоверным маркером невро­логического дефицита, а нейровизуализационная оценка по шкале ASPECT применима для количественной оценки ранних признаков инфаркта в ка­ротидном бассейне. Показатель NIHSS >6 был минимальным значением,

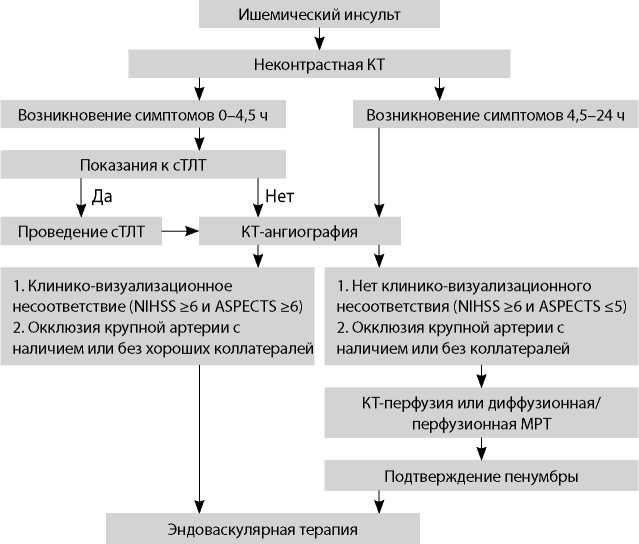


Рис. 2. Алгоритм нейровизуализации при ишемическом инсульте

использовавшимся в 4 исследованиях [10, 13, 16, 18], что соответствует уров­ню доказательности А, согласно American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA). Мета-анализ объединенных данных из 5 РКИ показал высокую эффективность тромбэктомии у пациентов с ASPECTS >6 [25]. Таким образом, NIHSS >6 и ASPECTS >6 при наличии окклюзии крупной артерии яв­ляются доказанными пороговыми значениями для своевременного приня­тия решения о проведении ЭВТ (рис. 2) [47]. У пациентов с подозрением на острый ишемический инсульт проводится неконтрастная КТ для определения приемлемости проведения сТЛТ и оценки по шкале ASPECT. Затем выполня­ется КТА для выявления возможной окклюзии крупной артерии, диссекции и уточнения степени развития коллатералей. У пациентов со значительным клинико-визуализационным несоответствием (NIHSS >6 и ASPECTS >6) при на­личии окклюзии крупной артерии незамедлительно следует рассматривать возможность проведения ЭВТ, согласно рекомендациям AHA/ASA (уровень А) [47]. При отсутствии клинико-визуализационного несоответствия (NIHSS >6 и ASPECTS <5) рекомендуется использовать перфузионную визуализацию для выявления сохранной ишемической полутени. Этот простой и эффективный алгоритм визуализации может способствовать проведению реперфузионной терапии большему количеству пациентов в самые быстрые сроки. Два недав­них исследования показали безопасность и эффективность данного алгорит­ма визуализации у пациентов с инсультом после пробуждения и поздним ин­сультом [46, 48].

У пациентов с высокой оценкой по ASPECTS и наличием окклюзии крупной артерии, выявленной при проведении КТА, должно быть принято решение о незамедлительном проведении реперфузионной терапии. В случаях с низкой оценкой по ASPECTS (<5) или его сомнительным значением следует исполь­зовать мультимодальную визуализацию для принятия решения в отношении пациентов с сохранной пенумброй.

**Выводы**

Мультимодальная нейровизуализация помогает получить информацию о состоянии ядра инфаркта и ишемической полутени, в то же время она имеет ряд ограничений для рутинного применения в клинической практике. Про­стой алгоритм визуализации, включающий неконтрастную КТ и КТА, для вы­явления клинико-визуализационного несоответствия (NIHSS >6 и ASPECTS >6) при наличии окклюзии крупной артерии может быть лучшим руководством для принятия решения о проведении реперфузионной терапии в клинической практике. У пациентов с признаками формирующегося обширного инфаркта целесообразно выполнение перфузионной томографии для возможного вы­явления дополнительных нейровизуализационных признаков благоприятно­го функционального исхода после проведенной реперфузионной терапии.

**Литература**

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute hemisphere stroke // N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 333. - P. 1581-1587.
2. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials / K. R. Lees [et al.] // Lancet. - 2010. - Vol. 375. - P. 1695-1703.
3. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action / R. Bhatia [et al.] // Stroke. - 2010. - Vol. 41. - P. 2254-2258.
4. Transcatheter snare removal of acute middle cerebral artery thromboembolism: technical case report / B. W. Chopko [et al.] // Neurosurgery. - 2000. - Vol. 46. - P. 1529-1531.
5. Endovascular therapy after intravenous tPA versus tPA alone for stroke / J. P. Broderick [et al.] // N. Engl.J. Med. - 2013.-Vol. 368. - P. 893-903.
6. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke / C. S. Kidwell [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2013. - Vol. 368. - P. 914-923.
7. Endovascular treatment for acute ischemic stroke / A. Ciccone [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2013. - Vol. 368. - P. 904-913.
8. Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the Interventional Management of Stroke III trial / A. M. Demchuk [et al.] // Radiology. - 2014. - Vol. 273. - P. 202-210.
9. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke / O. A. Berkhemer [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 372. - P. 11-20.
10. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection / B. C. Campbell [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 372. - P. 1009-1018.
11. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke / M. Goyal [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 372. - P. 1019-1030.
12. Stentretriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke / J. L. Saver [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 372. - P. 2285-2295.
13. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke / T. G. Jovin [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 372. - P. 2296-2306.
14. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone / J. Mocco [et al.] // Stroke. - 2016. - Vol. 47. - P. 2331-2338.
15. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial / S. Bracard [et al.] // Lancet Neurol. - 2016. - Vol. 15. - P. 1138-1147.
16. PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial / K. W. Muir [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2017. - Vol. 88. - P. 38-44.
17. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct / R. G. Nogueira, A. P. Jadhav, D. C. Haussen // N. Engl. J. Med. - 2018. - Vol. 378. - P. 11-21.
18. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging / G. W. Albers, M. P. Marks, S. Kemp // N. Engl. J. Med. - 2018. - Vol. 378. - P. 708-718.
19. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke / B. C. V. Campbell [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2018. - Vol. 378. - P. 1573-1582.
20. The validity and reliability of signs of early infarction on CT in acute ischemic stroke / D. W. Dippel [et al.] // Neuroradiology. - 2000. - Vol. 42. - P. 629-633.
21. The validity and reliability of a novel quantitative CT score in predicting outcome in hyperacute stroke prior to thrombolytic therapy / P. A. Barber [et al.] // Lancet. - 2000. - Vol. 355. - P. 1670-1674.
22. ASPECTS Study Group. Imaging of the brain in acute ischemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion- weighted imaging / P. A. Barber [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2005. - Vol. 76. - P. 1528-1533.
23. A critical review of Alberta Stroke Program Early CT Score for evaluation of acute stroke imaging / J. Schroder [et al.] // Front Neurol. - 2017. - Vol. 7. - P. 245.
24. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison / J. A. Chalela [et al.] // Lancet. - 2007. - Vol. 369. - P. 293-298.
25. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischemic stroke: a metaanalysis of individual patient data from five randomised trials / M. Goyal [et al.] // Lancet. - 2016. - Vol. 387. - P. 1723-1731.
26. Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke / B. K. Menon [et al.] // Radiology. - 2015. - Vol. 275. - P. 510-520.
27. Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy / B. K. Menon [et al.] // Stroke. - 2015. - Vol. 46. - P. 1453-1461.
28. Collaterals at angiography and outcomes in the interventional management of stroke trial / D. S. Liebeskind [et al.] // Stroke. - 2014. - Vol. 45. - P. 759-764.
29. Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / X. Leng [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2015. - Vol. 87. - P. 1-8.
30. Collateral circulation in ischemic stroke: assessment tools and therapeutic strategies / O. Y. Bang [et al.] // Stroke. - 2015. - Vol. 46. - P. 3302-3309.
31. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging / S. Warach [et al.] // Ann Neurol. - 1995. - Vol. 37. - P. 231-241.
32. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke / K. O. Lovblad [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. - 1998. - Vol. 19. - P. 1061-1066.
33. Therapeutic Window Beyond Cerebral Ischemic Reperfusion Injury // W. Jiang [et al.] Cerebral Ischemic Reperfusion Injuries (CIRI). Springer Nature, 2018. - P. 245-259.
34. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume / B. D. Murphy [et al.] // Stroke. - 2006. - Vol. 37. - P. 1771-1777.
35. Computed tomographic perfusion selection and clinical outcomes after endovascular therapy in large vessel occlusion stroke / M. Bouslama [et al.] // Stroke. - 2017. - Vol. 48. - P. 1271-1277.
36. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study / G . W. Albers [et al .] // Ann. Neurol. - 2006. - Vol.60.-R 508-517.
37. Tissue at risk is overestimated in perfusion-weighted imaging: MR imaging in acute stroke patients without vessel recanalization / T. Kucinski [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. - 2005. - Vol. 26. - P. 815-819.
38. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core concept / S. Boned [et al.] // J. Neurointerv. Surg. - 2017. - Vol. 9. - P. 66-69.
39. Thrombectomy 6-24 hours after stroke in trial ineligible patients / S. M. Desai [et al.] // J. NeuroInterventional. Surg. - 2018. - Vol. 10. - P. 1-6.
40. Outcome after reperfusion therapies in patients with large baseline diffusion- weighted imaging stroke lesions: A THRACE Trial (Mechanical Thrombectomy After Intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke) subgroup analysis / V. Gautheron [et al.] // Stroke. - 2018. - Vol. 49. - P. 750-753.
41. Is there a benefit of mechanical thrombectomy in patients with large stroke (DWIASPECTS < 5)? / P. F. Manceau [et al.] // Eur. J. Neurol. - 2018. - Vol. 25. - P. 105-110.
42. Thrombectomy 24 hours after stroke: beyond DAWN / S. M. Desai [et al.] // J. NeuroInterventional. Surg. - 2018. - Vol. 10. - P. 1039-1042.
43. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis / J. L. Saver [et al.] // JAMA. - 2016. - Vol. 316. - P. 1279-1288.
44. Penumbral imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a metaanalysis of individual patient-level data / B. C. V. Campbell [et al.] // Lancet Neurol. - 2019. - Vol. 18. - P. 46-55.
45. Advanced modality imaging evaluation in acute ischemic stroke may lead to delayed endovascular reperfusion therapy without improvement in clinical outcomes / K. N. Sheth [et al.] // J. Neurointerv. Surg. - 2013. - Vol. 5, iss. 1. - P. 62-65.
46. Simplified selection criteria for patients with longer or unknown time to treatment predict good outcome after mechanical thrombectomy / S. Nagel [et al.] // J. Neurointerventional. Surg. - 2018. - Mode of access: <https://jnis.bmj>. com/content/11/6/559.full (accessed 28 July 2020).
47. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers [et al.] // Stroke. - 2018. - Vol. 49. - P. 46-110.
48. NCCT and CTA-based imaging protocol for endovascular treatment selection in late presenting or wake-up strokes / T. Santos [et al.] // J. NeuroInterventional. Surg. - 2019. - Vol. 11. - P. 200-203.

УДК 616.727.6:616.85]-07/08

Короткевич Е.А., Нечипуренко Н.И.

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

Korotkevich E., Nechipurenko N.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Проблемы диагностики и лечения невропатии срединного нерва в области запястного канала

The Diagnostic Imaging and Treatment Problems ofCarpal Tunnel Syndrome is Caused by Median Nerve Compression

**Резюме**

Авторами освещаются актуальные вопросы этиологии, патогенеза, ком­плексной диагностики, этапного дифференцированного консервативного и хирургического лечения невропатий срединного нерва в области запяст­ного канала, осложнений различных видов оперативных вмешательств и их коррекции. При установлении тяжести поражений используют методы электромиографии, ультразвукового и магнитно-резонансного исследова­ний. До настоящего времени с высокой степенью достоверности не уста­новлены преимущества различных хирургических модификаций открытой и эндоскопической декомпрессии срединного нерва, инъекций стероидов и других методов консервативного лечения пациентов, оптимальные сроки операций. Для выработки оптимального диагностического и лечебного ал­горитма определены задачи собственных исследований по данной пробле­ме и пути их решения с анализом результатов многолетнего ведения таких пациентов.

**Ключевые слова:** синдром запястного канала, этиология и патогенез, диагно­стика, хирургическое и консервативное лечение.

**Abstract**

The pathophysiology of carpal tunnel syndrome had been elucidated. Currently electromyography, nerve conduction studies, ultrasound and magnetic resonance investigation may be used to confirm the diagnosis and to quantify the severity of the pathology. With respect to conservative treatment strategies, in addition to splints, the adjunctive strategies apply steroid injections and anti-inflammatories. The main goal of operation treatment is to increase the volume of the carpal tunnel by releasing the transvers carpal ligament. Several modifications have since been made, including the length, location and shape of incision. A database study revealed no significant evidence favoring different endoscopic techniques over open carpal tunnel release.

**Keywords:** carpal tunnel syndrome, pathophysiology, diagnostic imaging, conservative and surgical treatment strategies.

Введение

Распространенность наиболее часто встречаемой невропатии срединно­го нерва в области запястья и кисти - синдрома запястного канала (СЗК), G56.0 по МКБ-10, составляет до 150 случаев на 100 тыс. взрослого населения [1, 2]. Возникающие при этом заболевании чувствительные, вегетативные и двига­тельные расстройства приводят к ухудшению качества жизни и снижению трудоспособности пострадавших. Однако при своевременно выполненном хирургическом вмешательстве и адекватном консервативном лечении отме­чаются объективные признаки регенерации нервных волокон и приемлемое для пациентов восстановление утраченных функций. Несмотря на, казалось бы, характерную клиническую картину поражений срединного нерва в обла­сти запястного канала, а также данные специальных методов обследования, в повседневной практике нередко встречаются врачебные диагностические погрешности. Это приводит к неудовлетворенности пациентов отдаленными результатами лечения. Анализ многочисленных литературных данных указы­вает на необходимость установления объема и последовательности диагно­стических исследований у пациентов, а также выработки обоснованных мето­дов консервативного и хирургического лечения как в ранних, так и в поздних стадиях заболевания.

**Этиопатогенез и диагностика заболевания**

Возникающие в естественно сформированных костно-мышечно-связоч­ных каналах верхних и нижних конечностей человека (туннелях) гиперпла­стические и дистрофические изменения нередко приводят к хронической компрессии, ишемии, деформации, продольному растяжению и поперечному смещению нервных волокон с развитием в них сегментарной демиелинизации и последующего валлеровского перерождения. Обычно встречаются сдавле­ния срединного нерва в области запястного канала и между головками мыш­цы круглого пронатора на предплечье, локтевого нерва в канале Гийона на запястье и в кубитальном канале Пирогова, лучевого нерва в спиральном ка­нале плеча, малоберцового нерва в верхней части голени, большеберцового нерва в области лодыжки. Известные к настоящему времени многочисленные (до 30 видов) туннельные компрессионно-ишемические невропатии состав­ляют до 30% всех заболеваний периферической нервной системы [3, 4]. Среди причин сужения запястного канала выделяют травматические, воспалитель­ные, эндокринные, дегенеративные и наследственные факторы. Наиболее часто встречаемые идиопатические невропатии в виде синдрома запястного канала нередко ассоциируются с гормональными перестройками у женщин (при беременности, климаксе, старении), гипотиреозом, сахарным диабетом, ревматизмом, переохлаждением конечностей [2]. При этом СЗК необходимо дифференцировать с радикуло- и миелопатиями, болезнью мотонейрона, лигаментитами, тендовагинитами, болезнью Рейно и др. Особое внимание уделяют возможным поражениям шейных межпозвонковых дисков, симули­рующих и усугубляющих клиническую картину СЗК. Помимо получения субъ­ективной информации из предложенных к настоящему времени опросников пациентов, тщательного неврологического их обследования, характер и сте­пень повреждения срединного нерва, а также окружающих его тканей уста­навливаются с помощью электронейромиографии (ЭНМГ), ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5-10].

Нейрофизиологические исследования дают возможность ответить на ряд существенных вопросов клиницистов относительно локализации процесса, вовлечения двигательных и/или чувствительных волокон срединного нерва, наличия повреждения его аксонов или только их демиелинизации, степени поражения нерва и прогноза возможности спонтанного или вызванного тера­певтическим вмешательством восстановления его функций. Согласно между­народному протоколу, ЭНМГ-исследование должно включать определение проводимости как по двигательным, так и по чувствительным (сенсорным) во­локнам; при этом измеряемая абсолютная сенсорная латентность с негатив­ного пика сравнивается с аналогичными данными на здоровой конечности. Также с помощью поверхностных электродов измеряются амплитуда мотор­ных ответов, скорость проведения по нерву и дистальная моторная латенция. Наконец, игольчатым электродом проводится ЭНМГ с короткой мышцы, при­водящей большой палец кисти. Диагностическим критерием сдавления чув­ствительных волокон срединного нерва является удлинение латентности или отсутствие сенсорного потенциала. Поражение двигательных волокон харак­теризуется запаздыванием дистального моторного потенциала более 4,2 мс, а также признаками денервации короткой мышцы, приводящей большой па­лец кисти.

При внедрении в клиническую практику методов МРТ (с напряжением магнитного поля 3 Тесла) и УЗИ высокого разрешения (с цветовым допле- рокартированием) оказалось возможным визуализировать нормальные и патологические образования в области предплечья, запястья и кисти. Вы­полнение до и после лечебных мероприятий МРТ позволяет визуализировать состояние самого срединного нерва и его ветвей, поперечной связки запя­стья, наличие периневральных рубцовых изменений, гематом и ятрогенных ампутационных невром. Ультразвуковые исследования проводятся в статиче­ском и динамическом (при активном и пассивном сгибании) состояниях кисти для оценки компрессии срединного нерва, его рубцовых «перетяжек», а также продольного скольжения срединного нерва и сухожилий 2-го и 3-го пальцев.

Для полноценной диагностики СЗК целесообразно последовательно вы­полнять следующие мероприятия:

* оценивать функциональный дефицит верхней конечности на основе не­врологического и общего осмотра пациента с использованием существу­ющих и разрабатываемых «опросников»;
* производить мультимодальную оценку всех видов чувствительности (бо­левой, тактильной, глубокой), моторной функции (объема движений, мы­шечной силы и тонуса) и вегетативных функций;
* осуществлять ЭНМГ с определением М-ответа, оценкой потенциала его действия, расчетом скорости распространения возбуждения (СРВ) по дви­гательным и чувствительным волокнам нерва;
* производить УЗИ с анатомической и функциональной оценкой состояния нервных стволов (определением площади их поперечного сечения, нали­чия симптома перетяжки типа «песочных часов»), с визуализацией окру­жающих нервы структур, с изучением интраневральной васкуляризации нервов при энергетическом доплерокартировании;
* при необходимости выполнять МРТ области запястья и ладони пациента.

**Консервативное лечение пациентов**

При СЗК пациенту предлагают ограничить или исключить провоцирую­щие нагрузки на лучезапястный сустав: уменьшить сгибание и разгибание запястья, вращение и пр. Требуется фиксация запястья в нейтральной по­зиции при помощи шин, ортезов, лангет, которые иммобилизируют сустав в остром периоде заболевания. Нестероидные противовоспалительные средства рекомендуется принимать на начальных этапах лечения в течение 5-10 дней в случае преобладания болевого синдрома, воспалительного про­цесса и ирритативных симптомов. Помимо этого, используют перифериче­ские вазодилататоры, парасимпатические средства, антигипоксанты и анти­оксиданты. При нейропатическом болевом синдроме назначают противоэпи- лептические средства и антидепрессанты.

В зависимости от стадии заболевания и выраженности клинических про­явлений применяют широкий спектр физиотерапевтических процедур. С це­лью уменьшения болевого синдрома, устранения компрессии и растяжения срединного нерва в области запястного канала, снижения его отека, а также улучшения кровоснабжения применяют внутриканальные инъекции глюко­кортикоидов, магнитотерапию, лазерную терапию, электрофорез и другие локальные воздействия на область поражения. К настоящему времени убе­дительно доказана эффективность нескольких (обычно трех с интервалом 3-5 дней) лечебных инъекционных блокад в период от 2 до 4 недель от начала заболевания [3].

Одним из перспективных методов лечения поврежденных нервов явля­ется низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), которое улучшает васку­ляризацию нервного ствола, ускоряет ремиелинизацию, замедляет денер­вационные изменения мышечной ткани, не оказывая при этом негативного влияния на нервный ствол. На основании комплексных экспериментальных исследований выявлена эффективность внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) при травматических повреждениях периферических нервов, которое способствует стимуляции основных регуляторных систем организма, вызывая нормализацию ферментативных и гормональных нарушений, повы­шение уровня иммуноактивных белков крови, интенсификацию метаболизма азотистых соединений, улучшение параметров невральных потенциалов дей­ствия, мышечной сократимости и микрогемоциркуляции [11-12]. Этот метод восстановительного лечения в комплексе с другими реабилитационными мероприятиями может применяться при заболеваниях, характеризующихся длительностью восстановления и рефрактерностью к проводимой терапии. Магнитное поле, используемое в сочетании с лазерным излучением при ВЛОК, также является важным фактором терапевтического воздействия, из­меняющим структуру глобулярных белков крови. Влияние магнитного поля необходимо учитывать как при оценке спектральных проявлений фотореак­ций, инициированных в крови излучением 800-880 нм, так и при оценке те­рапевтической эффективности метода ВЛОК. Использование низкочастотных магнитных полей позволяет повысить эффективность фототерапии.

Консервативное лечение (физиотерапия, кинезиотейпирование, ношение ортеза, лечебные блокады глюкокортикоидов в карпальный канал) обычно эффективно в первые 6-7 мес. заболевания. При отсутствии положительной динамики по клиническим и инструментальным данным рекомендуется хи­рургическое лечение [13]. Не следует забывать о том, что «откладывание» опе­рации до получения объективных данных отсутствия успеха проведенного консервативного лечения пациентов часто не приводит к значимому улучше­нию их состояния после запоздалого хирургического вмешательства. Однако и при операциях, выполненных на ранних стадиях СЗК, в 7-20% наблюдений их результаты оказывались неудовлетворительными [14]. У таких пациентов имели место рецидивы проявления СЗК и даже отсутствие клинического эффекта его хирургического лечения. Развитие с течением времени местного спаечного процесса, пери- и эндоневрального рубцевания заставляли прибе­гать к повторным оперативным вмешательствам.

**Хирургическое лечение пациентов**

С целью декомпрессии срединного нерва в области запястья и ладони предложено большое количество модификаций «открытого» и «малоинвазив­ного» оперативного лечения СЗК, при этом с недостоверной «доказанностью» их преимущественной эффективности [15, 16] и, что более важно, с мало пред­сказуемыми отдаленными удовлетворительными результатами хирургическо­го лечения пациентов [17]. Тем не менее применение эндоскопа при деком­прессии срединного нерва у 12702 (82%) среди 15490 пациентов привело к осложнениям только в 12 случаях [18].

Различают три основных вида осложнений хирургического лечения СЗК. Это «сохраняющиеся» после операции симптомы поражения срединного не­рва, рецидивирующие после нескольких недель ремиссии прежние симптомы, а также новые жалобы пациента [14, 19]. «Сохраняющиеся» симптомы были обу­словлены неполным рассечением поперечной связки запястья в ее дисталь­ном отделе, недостаточным хирургическим разрезом кожи с отсутствием при этом визуального контроля выполнявшейся декомпрессии срединного нерва. Реже «сохраняющиеся» симптомы встречались при хроническом раздраже­нии (травмировании) срединного нерва фасцией предплечья, которая должна была быть рассечена в проксимальном направлении не менее чем на 2-3 см.

Рецидивирующие симптомы заболевания были обусловлены послеопера­ционным периневральным фиброзным рубцеванием срединного нерва и/или гипертрофическим теносиновитом сухожилий сгибателей кисти и пальцев. Рубцовые процессы в ране связывали с плохим их заживлением, послеопе­рационными гематомами и с неоправданно длительной послеоперационной иммобилизацией кисти, приводившей к пережатию ее сухожильно-мышеч­ного сгибателя, а также самого срединного нерва. Визуализация перечислен­ных осложнений обеспечивается применением УЗИ, КТ и МРТ. Новых жалоб пациента в виде болевых ощущений (из-за образования послеоперационных невром в пересеченных ладонных ветвях нерва), отека и ишемии тканей верх­ней конечности (из-за травмы сосудов предплечья и кисти), появления кон­трактур и вторичного заживления инфицированной раны можно избежать путем повышения квалификации хирургов и оптимизации лечебного процес­са. Среди неврологических осложнений хирургического лечения СЗК часто встречались ятрогенные повреждения ладонных ветвей срединного нерва. Рассечение поперечной связки запястья часто не приводило к желаемому клиническому эффекту, когда она располагалась в собственном туннеле, что усугубляло ее отек и набухание после хирургических манипуляций.

Профилактика послеоперационного спаечного процесса достигалась транспозицией мышечных лоскутов (червеобразных мышц, мышц, противо­поставляющих мизинец и большой палец, короткой ладонной мышцы и др.) и свободной пересадкой на сосудистой ножке фрагмента широчайшей мышцы спины или большого сальника. По показаниям выполнялось замещение двига­тельных и чувствительных ветвей срединного нерва в области большого паль­ца медиальным кожным нервом предплечья с его интерпозицией. При опера­тивных методах лечения туннельных невропатий целесообразно применять интраоперационный электрофизиологический нейромониторинг стволов и ветвей срединного нерва. В косвенной оценке кровоснабжения и «жизнеспо­собности» срединного нерва можно использовать методику оценки напряже­ния в нем кислорода. На повторных операциях, помимо устранения дефектов прежних хирургических вмешательств (в виде полной декомпрессии средин­ного нерва), иссечения невром кожных нервов, наружного невролиза и уда­ления патологических тканей, нередко приходилось выполнять внутренний невролиз без вскрытия при этом периневральных оболочек, чтобы избежать нарушения функции гемато-неврального барьера [13].

При всестороннем анализе собственного опыта операций при синдроме запястного канала следует оценить преимущества и недостатки различных хирургических методов лечения невропатий (в том числе с применением ми­крохирургии и эндоскопии) в плане частоты и выраженности послеопераци­онных осложнений, сроков восстановления профессиональной деятельности пациентов, их удовлетворения проведенным лечением и реабилитационны­ми мероприятиями.

**Заключение**

Причинами сужения анатомических каналов (туннелей) в области запястья являются травматические, воспалительные, эндокринные, дегенеративные и наследственные факторы. Заболевание нередко сочетается с гормональными перестройками организма, гипотиреозом, сахарным диабетом, ревматизмом, переохлаждением конечностей; оно ассоциируется с профессиями пациен­тов, связанных с нагрузкой на кисть и предплечье. После использования мест­ных лечебных блокад, физиотерапии и различных методов хирургической декомпрессии нервных стволов у многих пациентов имеют место рецидивы заболевания. Развитие с течением времени местного спаечного процесса и рубцевания заставляет прибегать к повторным хирургическим вмешатель­ствам. Планируется проанализировать отдаленные и поздние результаты ле­чения пациентов в РНПЦ неврологии и нейрохирургии за истекшее десятиле­тие с использованием международных клинических и электрофизиологиче­ских критериев; предложить алгоритм комплексной диагностики туннельных невропатий с применением ЭНМГ, УЗИ, КТ и МРТ; разработать технологию сочетанного применения физиотерапии, внутриканального введения раз­личных фармакологических препаратов и лазерного облучения крови; усо­вершенствовать методы первичных и повторных нейрохирургических вме­шательств. Указанные мероприятия позволят разработать комплекс органи­зационных и лечебно-диагностических мероприятий по совершенствованию специализированной медицинской помощи пациентам с туннельными невро­патиями срединного нерва в Республике Беларусь.

**Литература**

1. Савицкая, Н. Г. Электронейромиография в диагностике запястного тун­нельного синдрома / Н. Г. Савицкая [и др.] // Анналы клинической и экс­периментальной неврологии. - 2011. - Т. 5, № 2. - С. 40-45.
2. Luchetti, R. Ethiopathogenesis / R. Luchetti, in: R. Luchetti, P. Amadio. Carpal Tunnel Syndrome. - Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2007. - P. 21-27.
3. Кипервас, И. П. Туннельные синдромы / И. П. Кипервас. - Москва: Ньюдиа- мед, 2010. - 520 с.
4. Стефаниди, А. В. Туннельный синдром запястного канала. Мануальная диа­гностика и лечение с позиций клинической нейродинамики / А. В. Стефа- ниди. - Иркутск: ИГМАПО, 2016. - 135 с.
5. Рассел, С. М. Диагностика повреждений периферических нервов / С. М. Рассел; пер. с англ. - М.: БИНОМ, 2009. - 251 с.
6. Салтыкова, В. Г. Ультразвуковая диагностика повреждений перифериче­ских нервов / В. С. Салтыкова // дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2011. - 194 с.
7. Черненко, Н. И. Ультразвуковая диагностика заболеваний и травм нервов конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 // Н. И. Черненко; БелМАПО, РНПЦ НиНх. - Минск, 2017. - 21 с.
8. MRI-apparent localized deformation of the median nerve within the carpal tunnel / G. Siu [et al.] // Ann. Biomed. Eng. - 2013. - Vol. 10, P. 2099-2108.
9. Screening for Carpal Tunnel Syndrome Using Sonography / S. C. Roll [et al.] // Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med. - 2011. - Vol. 30, № 12. - P. 1657-1667.
10. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of peripheral nerves following traumatic lesion: where do we stand? / O. R. Marques [et al.] // Acta Neurochir (Wien). - 2017. - Vol. 159, № 2. - P. 281-290.
11. Механизмы действия и биологические эффекты низкоинтенсивного ла­зерного излучения / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Медицинские новости. - 2008. - № 12. - С. 17-21.
12. Лазерная гемотерапия в лечении заболеваний периферической нервной системы / Л. В. Танин [и др.]; под ред. Н. И. Нечипуренко и Л. В. Танина. - Мн.: Мэджик Бук, 2004. - 148 с.
13. Современные представления о диагностике и лечении карпального тун­нельного синдрома / Н. В. Белова [и др.] // Российский медицинский жур­нал. - 2015. - № 24. - С. 1429-1433.
14. Tung, T. H. Secondary Carpal Tunnel Surgery / T. H. Tung, S. E. Macrinnon, in: R. Luchetti, P. Amadio. Carpal Tunnel Syndrome. - Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2007. - P. 397-318.
15. Extended Follow-up of a Randomized Clinical Trial of Open vs Endoscopic Release Surgery for Carpal Tunnel Syndrome / I. Atroshi [et al.] // J.A.M.A. - 2015. - Vol. 314, № 13. - P. 1399-1401.
16. Sayegh, E. T. Open versus endoscopic carpal tunnel release: a meta-analysis of randomized controlled trials / E. T. Sayegh, R. G. Strauch // Clin. Orthop. Relat. Res. - 2015. - Vol. 473, № 3. - P. 1120-1132.
17. Postoperative Follow-up of Severe Carpal Tunnel Syndrome / T. Ebata [et al.] // J. Hand Surg. - 2012. - Vol. 37, № 8. - P. 2-3.
18. Complications Following Endoscopic Treatment / G. Pajardet et al, in: R. Luchetti, P. Amadio. Carpal Tunnel Syndrome. - Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2007. - P. 290-297.
19. Bedeschi, P. Carpal Tunnel Syndrome Surgical Complications / P. Bedeschi, in: R. Luchetti, P. Amadio. Carpal Tunnel Syndrome. - Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2007. - P. 269-289.

УДК [616.831-005.98:576.8.094.7/.095.16]

Титовец Э.П., Смеянович А.Ф., Босякова Е.В.

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

Titovets E., Smeyanovich A., Bosiakova E.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Новые представления о водном обмене центральной нервной системы и коррекции его нарушений

New Concept about Water Metabolism in the Central Nervous System and Correction of its Disorders

**Резюме**

Описана роль водного канала AQP4 в водном обмене головного мозга в норме и при патологиях. Интерстициальное пространство головного мозга рассматривается как нанофлюидный домен, в котором движение воды ре­гулируется принципами нанофлюидики. AQP4 рассматривается как мишень направленного воздействия лекарственных средств на водный обмен тканей головного мозга с терапевтической целью при его нарушениях.

**Ключевые слова:** церебральный водный обмен, аквапорины, AQP4, отек го­ловного мозга, фармакологическая регуляция.

**Abstract**

The role of AQP4 water channel in the water metabolism of the brain in health and disease has been described. The interstitial space of the brain is considered a nanofluid domain where movement of water is regulated by the principles of nanofluidics. AQP4 is considered a target molecule for directed pharmacological correction of brain water metabolism disorders.

**Keywords:** cerebral water metabolism, aquaporins, AQP4, cerebral edema, pharmacological correction.

Водный обмен лежит в основе физиологии центральной нервной системы (ЦНС). Ряд серьезных заболеваний сопровождается нарушениями водного обмена головного мозга (ГМ) (например, болезнь Альцгеймера, идиопати­ческая нормотензивная гидроцефалия, мигрень, черепно-мозговая травма, инсульт и др.).

Следует отметить, что в настоящее время в этой важной области знания еще нет ясности и единства представлений. Она, скорее, представляет собой арену столкновения различных мнений и теорий.

В численно преобладающих медико-биологических исследованиях пере­нос субстратов и информационных молекул в интерстициальном простран­стве ГМ и продолжают рассматривать с позиций диффузионного механизма. Следуя, скорее, так называемому здравому смыслу и своей интуиции, биологи и медики полагают, что в силу слишком малого размера интерстициального пространства сколько-нибудь значительное течение жидкости здесь невоз­можно [1-6]. Вместе с тем ортодоксальная теория водного обмена ГМ не мо­жет удовлетворительно объяснить экспериментальные и клинические наблю­дения о церебральном водном обмене в норме и патологии.

Междисциплинарный подход позволяет рассматривать интерстициаль­ное пространство ГМ как нанофлюидный домен, в котором движение воды регулируется принципами нанофлюидики. Нанофлюидика представляет меж­дисциплинарную область знания, сформировавшуюся в процессе многолет­них исследований наноразмерных систем в области химии, физики, материа­ловедения, инженерии. Эта быстро развивающаяся область привлекает также внимание исследователей в области биологии и медицины. Здесь открыва­ются новые подходы к изучению и пониманию физиологических механизмов функционирования тканей на молекулярном уровне, механизмов патогенеза, возможности создания уникальных аналитических систем, бимолекулярных препаратов и способов их адресной доставки в ткани и многое другое [7].

Характеристические размеры пространства, в котором реализуются за­кономерности нанофлюидики, составляют 1-100 нм. Интерстициальное про­странство ГМ имеет характеристический размер 20-60 нм [1, 5]. В силу этого обстоятельства оно попадает в область закономерностей нанофлюидики.

Подход с позиций нанофлюидики позволяет увидеть вместо застоя жидко­сти ее быстрое движение во внеклеточном пространстве. Все это имеет прин­ципиальное значение для понимания механизма водного обмена в тканях ЦНС в норме и патологии.

Новая информация и факты, полученные в клинических исследованиях и в экспериментах разных уровней (тканевом, органном, клеточном и моле­кулярном), бросают вызов общепринятой теории. Подчеркивается важная роль водного канала AQP4 в реализации механизма интерстициального движения потоков жидкости в норме и при нарушениях водного обмена ЦНС [8-14].

AQP4 играет определяющую роль в регуляции объемной скорости те­чения интерстициальной жидкости. Этот канал экспрессируется в большом количестве в мембранах ножек астроцитов, окружающих капилляры, и пред­ставляет кинетически лимитирующее звено переноса воды через гематоэн­цефалический барьер (ГЭБ) [15-23]. При понижении уровня экспрессии AQP4 имеют место ухудшение пространственной памяти и трудности в запомина­нии местоположения объектов [24, 25]. Экспрессия AQP4 снижается при бо­лезни Альцгеймера [26-28] и эпилепсии [29].

Повышение экспрессии AQP4 наблюдается при ряде других патологий. В большинстве случаев возрастание AQP4 отмечается вблизи места пораже­ния [30-32]. Также это происходит при ишемии [32] , черепно-мозговой травме [30, 33, 34], нейровоспалении [35] и опухолях ГМ [31, 36-38]. Повышенная экс­прессия AQP4 в астроцитах способствует разрешению отека [30, 39, 40].

На основе нового концептуального подхода в нейрохирургическом отделе нашего центра проводятся с использованием компьютерного моделирования исследования водного обмена ГМ и связанных с ним метаболических процес­сов. Так, была разработана новая модель нанофлюидного механизма водного обмена ГМ, описаны перенос кислорода, глюкозы и углекислого газа и новая роль артериол в оксигенации тканей ГМ. Показано, что артериолы представ­ляют собой важный, доминирующий над капиллярным, источник кислорода [41-46].

Конвективный нанофлюидный механизм массопереноса кислорода по­зволяет, в отличие от ортодоксального диффузионного, объяснить новые экс­периментальные данные [41, 44]. В частности, «аномальное» распределение парциального давления кислорода в тканях ГМ и увеличение содержания кислорода в оттекающей венозной крови, наблюдения, которые трудно объ­яснить с помощью обычной теории капиллярной диффузии кислорода.

В комплексных исследованиях водного обмена ГМ математическое и ком­пьютерное моделирование приобретает важное значение как для проверки реальности существующих теорий и патогенетических механизмов, так и для разработки новых.

Совокупность исследований последнего десятилетия свидетельствует о том, что аквапорин AQP4 является потенциальными объектом фармакологи­ческих воздействий при целом ряде патологий [47]. AQP4 представляет мо­лекулярную мишень целенаправленного воздействия различных активных фармакологических структур с целью достижения терапевтического эффекта при многих патологиях.

Некоторые модуляторы аквапоринов уже нашли дорогу в клинику. Мно­гие применяемые в клинике фармакологические препараты обладают моду­лирующим действием по отношению к аквапоринам. Однако в отечественных официальных фармакологических справочниках полностью отсутствует ин­формация о действии этих фармакологических средств на аквапорины. Это чревато самыми нежелательными последствиями. Особенно это касается па­тологии центральной нервной системы. Некорректное применение при на­рушениях водного обмена ГМ официально разрешенных фармакологических средств, ингибиторов AQP4, может привести к усилению отека, утяжелению состояния пациента и его гибели.

В клинике при лечении пациентов с отеком ГМ применяется комплексная терапия, включающая различные фармакологические препараты как патоге­нетической направленности, так и относящиеся к симптоматическим сред­ствам. В связи с этим необходимо располагать информацией об их действии на активность AQP4. К сожалению, несмотря на то что исследования в этой области постоянно расширяются, в настоящее время такая информация еще не поступает в клинику.

Такие ингибиторы AQP4, как вазопрессин, мелатонин, PKC, ртуть (Hg+), тромбин, дофамин, тетраэтиламмоний (TEA), буметанид, ацетазоламид (AZA), siAQP4, куркумин и H2S, рассматриваются как потенциальные лекарственные средства при цитотоксическом отеке ГМ, судорожных состояниях, глиальных рубцах [48]. Вещества, способствующие экспрессии AQP4, такие как глутамат, синтрофин, дистрофин, коннексин 43 (Cx43), K+ (Na+, К+-АТФаза; NKCC1), Kir4.1, свинец (Pb2+), циклический АМФ и лактат, могут потенциально выступать в ка­честве средств, снижающих выраженность вазогенного отека ГМ [7, 19]. Мо­дуляторы AQP4 могут предоставить новые терапевтические возможности и при других заболеваниях, например, для снижения злокачественности глио­бластом.

При проведении лекарственной коррекции нарушений водного обмена тканей ГМ важно время проявления действия препаратов. Как правило, бы­стродействием отличаются проникающие небольшие молекулы, непосред­ственно блокирующие канал аквапорина. Например, действие ацетазоламида наступает примерно через 15-20 мин. После отмены их действие быстро пре­кращается.

Эффективность препаратов, повышающих или понижающих уровни экс­прессии аквапоринов путем воздействия на генетический аппарат клетки, проявляется через несколько часов и даже суток. Такой механизм действия характерен для кортикостероидов. Эти особенности действия фармакологи­ческих средств необходимо учитывать при проведении терапевтических ме­роприятий.

Приведенные выше примеры иллюстрируют генеральный подход к реали­зации лекарственной коррекции нарушений водного обмена ГМ и борьбы с отеками. Церебральные отеки представляют собой проявление универсальной патологической реакции тканей ГМ, возникающей при самом широком диа­пазоне патологий. Отеки ГМ вызывают повышение внутричерепного давле­ния, нарушение церебрального кровообращения, гипоксию ГМ и целый ряд патофизиологических изменений, приводящих к тяжелым неврологическим нарушениям и летальному исходу.

При разработке терапевтической стратегии борьбы с отеками ГМ с при­менением фармакологических модуляторов активности AQP4 следует учиты­вать фазу развития патологии. При угрозе развития церебрального отека или перед оперативным вмешательством показано применение средств, ингиби­рующих активность AQP4 и понижающих водную проницаемость ГЭБ.

При развившемся отеке повышению оттока воды из тканей ГМ будет спо­собствовать активация AQP4. В этой фазе развития заболевания применение ингибиторов AQP4 нежелательно. Все эти терапевтические мероприятия осу­ществляют в условиях проведения осмотерапии и применения диуретиков [49].

Прогресс в области фундаментальных наук и использование междисци­плинарного подхода применительно к проблемам патологи центральной нервной системы открывает новые перспективы и, несомненно, будет способ­ствовать разработке новых терапевтических подходов в борьбе с патологией центральной нервной системы уже в ближайшем будущем.

**Литература**

1. Kamali-Zare, P. Brain Extracellular Space: Geometry, Matrix and Physiological Importance / P. Kamali-Zare, C. Nicholson // Basic Clin Neurosci. - 2013. - Vol. 4. - P. 282-286.
2. Abbott, N. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology / N. Abbott // Neurochem Int. - 2004. - Vol. 45. - P. 545-52.
3. Jin, B. J. Spatial model of convective solute transport in brain extracellular space does not support a“glymphatic” mechanism / B. J. Jin, A. J. Smith, A. S. Verkman // J Gen Physiol. - 2016. - Vol. 148. - P. 489-501.
4. Sykova, E. Diffusion in brain extracellular space / E. Sykova, C. Nicholson // Physiol Rev. - 2008. - Vol. 88. - P. 1277-340.
5. Nicholson, C. Brain Extracellular Space as a Diffusion Barrier / C. Nicholson, P. Kamali-Zare, L. Tao // Comput Vis Sci. - 2011. - Vol. 14. - P. 309-325.
6. Nicholson, C. Brain Extracellular Space: The Final Frontier of Neuroscience / C. Nicholson, S. Hrabetova // Biophys J. - 2017. - Vol. 113. - P. 1-10.
7. Lieber, C. M. Nanoscale Science and Technology: Building a Big Future from Small Things / C. M. Lieber // MRS Bulletin. - 2003. - Vol. 28. - P. 486-491.
8. Oreskovic, D. A new look at cerebrospinal fluid movement / D. Oreskovic, M. Klarica // Fluids and Barriers of the CNS. - 2014. - Vol. 11. - P. 1-16.
9. Titovets, E. Experimental study on brain oxygenation in relation to tissue water redistribution and brain oedema / E. Titovets, N. Nechipurenko, T. Griboedova, P. Vlasyuk // Acta Neurochir Suppl. - 2000. - Vol. 76. - P. 279-81.
10. The Glymphatic System: A Beginner’s Guide / N. Jessen [et al.] // Neurochem Res. - 2015. - Vol. 40. - P. 2583-99.
11. Chikly, B. Reassessing cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics: a literature review presenting a novel hypothesis for CSF physiology / B. Chikly, J. Quaghebeur // J Bodyw Mov Ther. - 2013. - Vol. 17. - P. 344-54.
12. Titovets, E. 2007. *[Aquaporins of Man and Animals. Basic and Clinical Aspects]. [in Russian]*. Minsk, Belarus: Izdatelski Dom “Belaruskaya Nauka”.
13. Buishas, J. A computational model of cerebrospinal fluid production and reabsorption driven by Starling forces / J. Buishas, I. G. Gould, A. A. Linninger // Croatian Medical Journal. - 2014. - Vol. 55. - P. 481-497.
14. Miyajima, M. Evaluation of the Production and Absorption of Cerebrospinal Fluid / M. Miyajima, H. Arai // Neurol Med Chir (Tokyo). - 2015. - Vol. 55. - P. 647-56.
15. Water influx into cerebrospinal fluid is primarily controlled by aquaporin-4, not by aquaporin-1: 17O JJVCPE MRI study in knockout mice / H. Igarashi [et al.] // Neuroreport. - 2014. - Vol. 25. - P. 39-43.
16. Aquaporins in Nervous System / M. Xu [et al.] // Adv Exp Med Biol. - 2017. - Vol. 969. - P. 81-103.
17. Filippidis, A. S. Aquaporins in Brain Edema and Neuropathological Conditions / A. S. Filippidis, R. B. Carozza, H. L. Rekate // Int J Mol Sci. - 2016. - Vol. 18. - P. 1-13.
18. Hydrocephalus: the role of cerebral aquaporin-4 channels and computational modeling considerations of cerebrospinal fluid / B. Desai [et al.] // Neurosurg Focus. - 2016. - Vol. 41. - P. E8.
19. The impact of agrin on the formation of orthogonal arrays of particles in cultured astrocytes from wild-type and agrin-null mice / P. Fallier-Becker [et al.] // Brain Res. - 2011. - Vol. 1367. - P. 2-12.
20. Assentoft, M. Regulation and Function of AQP4 in the Central Nervous System / M. Assentoft, B. R. Larsen, N. MacAulay // Neurochem Res. - 2015. - Vol. 40. - P. 2615-27.
21. Aquaporin-4 square array assembly: Opposing actions of M1 and M23 isoforms / C. S. Furman [et al.] // PNAS. - 2003. - Vol. 100. - P. 13609-13614.
22. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet / N. N. Haj-Yasein [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. - 2011. - Vol. 108. - P. 17815-20.
23. Nagelhus, E. A. Physiological roles of aquaporin-4 in brain / E. A. Nagelhus, O. P. Ottersen // Physiol Rev. - 2013. - Vol. 93. - P. 1543-62.
24. Impairment of select forms of spatial memory and neurotrophin-dependent synaptic plasticity by deletion of glial aquaporin-4 / V. A. Skucas [et al.] // J Neurosci. - 2011. - Vol. 31. - P. 6392-7.
25. Glia protein aquaporin-4 regulates aversive motivation of spatial memory in Morris water maze / J. Zhang [et al.] // CNS Neurosci Ther. - 2013. - Vol. 19. - P. 937-44.
26. Heterogeneous responses of aquaporin-4 in oedema formation in a replicated severe traumatic brain injury model in rats / C. Ke [et al.] // Neuroscience Letter. - 2001. - Vol. 301. - P. 21-24.
27. Decreased hemispheric Aquaporin-4 is linked to evolving brain edema following controlled cortical impact injury in rats / K. L. Kiening [et al.] // Neuroscience Letters. - 2002. - Vol. 324. - P. 105-108.
28. Wilcock, D. M. V ascular amyloid alters astrocytic water and potassium channels in mouse models and humans with Alzheimer’s disease / D. M. Wilcock, M. P. Vitek, C. A. Colton // Neuroscience. - 2009. - Vol. 159. - P. 1055-69.
29. Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy / J. A. Hubbard [et al.] // Exp Neurol. - 2016. - Vol. 283. - P. 85-96.
30. Delayed increase of astrocytic aquaporin 4 after juvenile traumatic brain injury: possible role in edema resolution? / A. M. Fukuda [et al.] // Neuroscience. - 2012. - Vol. 222. - P. 366-78.
31. Expression pattern of the water channel aquaporin-4 in human gliomas is associated with blood-brain barrier disturbance but not with patient survival / A. Warth [et al.] // J Neurosci Res. - 2007. - Vol. 85. - P. 1336-46.
32. Time course of aquaporin expression after transient focal cerebral ischemia in mice / M de C. Ribeiro [et al.] // J Neurosci Res. - 2006. - Vol. 83. - P. 1231-40.
33. Hypoxia-inducible factor-1alpha signaling in aquaporin upregulation after traumatic brain injury / J. Y. Ding [et al.] // Neurosci Lett. - 2009. - Vol. 453. - P. 68-72.
34. Regulation of aquaporin-4 in a traumatic brain injury model in rats / M. C. Sun [et al.] // J Neurosurg. - 2003. - Vol. 98. - P. 565-9.
35. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation / T. Tourdias [et al.] // J Neuroinflammation. - 2011. - Vol. 8. - P. 143.
36. Pulse pressure waveform in hydrocephalus: what it is and what it isn’t / C. Z. Czosnyka [et al.] // Neurosurg Focus. - 2007. - Vol. 22 - P. 1-7.
37. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours / P. M. Saadoun [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2002. - Vol. 72. - P. 262-265.
38. The disturbed blood-brain barrier in human glioblastoma / H. Wolburg[et al.] // Mol Aspects Med. - 2012. - Vol. 33. - P. 579-89.
39. Aquaporin and brain diseases / J. Badaut [et al.] // Biochim Biophys Acta. - 2014. - Vol. 1840. - P. 1554-65.
40. Alpha-syntrophin deletion removes the perivascular but not endothelial pool of aquaporin-4 at the blood-brain barrier and delays the development of brain edema in an experimental model of acute hyponatremia / M. Amiry- Moghaddam [et al.] // FASEB J. - 2004. - Vol. 18. - P. 542-4.
41. Titovets, E. Novel Computational Model of the Brain Water Metabolism: Introducing an Interdisciplinary Approach. / E. Titovets // J Comp Sys Bio. - 2018. - Vol. 3. - P. 1-11.
42. Titovets, E. Computer Modeling of Convective Mass Transfer of Glucose, Oxygen and Carbon Dioxide in the Neurovascular Unit / E.Titovets // J Compl Sys Bio. - 2019. - Vol. 4. - P. 1-8.
43. Computer simulation of aquaporin4-dependent water transfer across the hematoencephalic barrier / K. V. Basiakova, E. P. Titovets // Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Biological Series. - 2019. - Vol. 64. - P. 190-197.
44. Titovets, E. Mass-Transfer Events in the Nanofluidic Domain of the Brain Interstitial Space: Paradigm Shift / E. Titovets // JGCB. - 2019. - Vol. 2. - P. 112-114.
45. Titovets, E. Nanofluidic Approach to Brain Water Metabolism // ANNR. - 2019. - Vol. 1. - P. 49-56.
46. Titovets, E. Computer Simulations of Brain Oxygenation at the Microvascular Level Validating a New Role of the Arterioles / E. Titovets // J Comp Sys Bio. - 2020. - Vol. 5. - P. 1-8.
47. Ikeguchi, M. V. Water transport in aquaporins: molecular dynamics simulations / M. V. Ikeguchi // Frontiers in Bioscience. - 2009. - Vol. 14. - P. 1283-1201.
48. Molecular cloning and characterization of mouse aquaporin 6 / H. Nagase [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. - 2007. - Vol. 352(1). - P. 12-16.
49. Титовец, Э. П. Коррекция нарушений церебрального водного обмена / Э. П. Титовец, А. Ф. Смеянович, П. В. Козич // Вес. Нац. aKag. навук Беларусь Сер. мед. навук. - 2019. - Том. 16. - С. 99-107.

УДК 616.832.8-008.6-004

Сидорович Р.Р., Головко А.М., Борисейко А.В., Белякович Т.Н.

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

Sidorovich R., Halauko A., Boriseyko A., Belyakovich T.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Результаты лечения пациентов с опухолями спинного мозга

Results of Treatment of Patients with Spinal Cord Tumors

Резюме

В статье представлены результаты хирургического лечения 184 пациентов с опухолями спинного мозга. Выполнялось комплексное исследование паци­ентов до и после удаления опухолей спинного мозга с использованием раз­личных программ метода магнитно-резонансной томографии, что позволило проводить достоверную диагностику спинальных опухолей и уточнение их локализации, распространенности (уровень и расположение относительно поверхности спинного мозга). Главными целями хирургического лечения яв­лялись улучшение функций спинного мозга и радикальное удаление опухоли. С широким распространением в нейрохирургии микрохирургической техни­ки радикальное удаление экстрамедуллярных опухолей стало возможным в 92-97% наблюдений, летальность не превышает 2-3%. Положительную дина­мику различной степени выраженности отмечают в 80% наблюдений.

Использование микрохирургической техники привело к улучшению клини­ческих результатов лечения опухолей, но, несмотря на современные методы оперативного вмешательства, до конца не решен ряд проблем: травматиза- ция спинного мозга, возникающая во время таких вмешательств; недостаточ­но широкое использование малотравматичных операционных доступов для тотальной резекции интравертебральных и одноэтапных вмешательств при экстравертебральных опухолях различной локализации и протяженности, что требует в дальнейшем длительного реабилитационного лечения. Актуальным остается и вопрос тотального удаления экстрамедуллярных опухолей.

**Ключевые слова:** опухоли спинного мозга, интрамедуллярные, экстрамедул­лярные, хирургическое лечение.

Abstract

The article presents the results of surgical treatment of 184 patients with spinal cord tumors. A comprehensive study of patients before and after removal of spinal cord tumors was carried out using various programs of the method of magnetic resonance imaging, which made it possible to carry out reliable diagnosis of spinal tumors and clarify their localization, prevalence (level and location relative to the surface of the spinal cord). The main goals of surgical treatment were to improve the function of the spinal cord and radical removal of the tumor. With the widespread use of microsurgical techniques in neurosurgery, radical removal of extramedullary tumors has become possible in 92-97% of cases, the mortality rate does not exceed 2-3%. Positive dynamics of varying severity is noted in 80% of cases.

The use of microsurgical techniques has led to an improvement in the clinical results of tumor treatment, but, despite modern methods of surgical intervention, a number of problems have not been fully resolved: spinal cord injury that occurs during such interventions; insufficiently widespread use of low-traumatic surgical approaches for total resection of intravertebral and one-stage interventions for extravertebral tumors of various localization and length, which requires further long-term rehabilitation treatment. The issue of total removal of extramedullary tumors remains relevant.

**Keywords:** spinal cord tumors, intramedullar, extramedullar, surgery.

Введение

Среди первичных опухолей спинного мозга преобладают экстрамедул­лярные интрадуральные опухоли, которые составляют до 70% от всех спи­нальных опухолей. Интрамедуллярные опухоли встречаются относительно редко и составляют около 2-8,5% всех опухолей центральной нервной си­стемы и 15% от всех первичных интрадуральных опухолей спинного мозга. Только в 5% метастазы встречаются экстрамедуллярно интрадурально [1, 2, 7]. В ранней стадии заболевания скудность клинической симптоматики, как пра­вило, не позволяет выявить опухоль спинного мозга и уровень ее локализации, в связи с чем многие пациенты длительное время лечатся по поводу дегене­ративно-дистрофического заболевания позвоночника, спинального арахнои­дита, рассеянного склероза и порой поступают на операцию с выраженным неврологическим дефицитом, когда оперативное вмешательство становится трудной задачей для нейрохирурга.

Основной метод лечения спинальных опухолей - хирургический. Целями являются декомпрессия спинного мозга, циторедукция и при необходимости стабилизация позвоночника. Однако все еще недостаточно разработаны по­казания к тем или иным технологиям хирургического удаления в зависимости от гистологической структуры, особенностей локализации и агрессивности новообразования. Хотя интрамедуллярные опухоли чаще доброкачествен­ные и растут медленно, по расположению они являются наименее благопри­ятными с точки зрения возможности их хирургического удаления. Радиоте­рапия, по данным исследований, зачастую неэффективна. Высокое число по­слеоперационных рецидивов опухолей и уровень инвалидизации пациентов указывают на необходимость дальнейшего исследования данной проблемы, направленного на улучшение результатов лечения.

Наиболее часто встречающимися гистологическими разновидностями экстрамедуллярных интрадуральных опухолей спинного мозга являются ме­нингиомы и невриномы. Объединенные в одну группу по экстрамедуллярно­му интрадуральному расположению эти опухоли в процессе своего развития и роста ведут себя по-разному и неодинаково влияют на гемодинамику само­го спинного мозга. Гистобиологические свойства опухолей спинного мозга в значительной степени определяют характер и темп спинальных ишемических нарушений. Большая часть ишемических нарушений диагностирована при со­судистых опухолях (менингиомах). При невриномах спинного мозга ишемиче­ские нарушения наблюдаются значительно реже.

Для интрамедуллярных опухолей характерны доброкачественная гисто­структура (90% - глиомы низкой степени злокачественности), длительное развитие симптомов и прогрессирующее нарастание неврологического де­фицита [3-6, 8].

Стандартом лечения интрамедуллярных опухолей является «радикальное удаление». Только этот тип в отличие от более консервативного подхода дает шансы на излечение пациента. Место консервативного подхода (биопсия + лучевая терапия) в настоящее время ограничено лишь группой пациентов со злокачественными опухолями спинного мозга, для которых характерно диф­фузное распространение [2, 9-11]. В связи с медленным ростом большинства интрамедуллярных опухолей ожидаемая продолжительность жизни многих пациентов составляет годы, поэтому чрезвычайно важным является функцио­нальный статус, в котором пациент окажется в результате лечения (после опе­рации). Единственным общепризнанным фактором, влияющим на функцио­нальный послеоперационный статус пациента, является его предопераци­онное состояние. На основании этого многие авторы считают, что удаление интрамедуллярных опухолей у пациентов с грубым неврологическим дефи­цитом не только не улучшает качество жизни, но и несет для нее реальную угрозу. Тяжесть и распространенность патологии, ее прогрессирующий ха­рактер, а также увеличение частоты встречаемости осложнений при поздней диагностике и неадекватном хирургическом лечении требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования

Провести анализ результатов лечения пациентов с опухолями спинного мозга.

**Материалы и методы**

В нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии оперировано 184 пациента с экстра- и интрамедуллярными опухолями спин­ного мозга. Выполнялось комплексное исследование пациентов до и после удаления опухолей спинного мозга с использованием различных программ метода магнитно-резонансной томографии.

В исследование включены пациенты по следующим критериям: возраст от 30 до 70 лет; наличие у пациента экстра- или интрамедуллярной опухоли спин­ного мозга, верифицированной МРТ; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, не позволивших выполнить хирургическое лечение.

Преобладали женщины (64,5% наблюдений) старше 50 лет (59,6%). С по­мощью диагностического комплекса до операции удалось установить лока­лизацию экстрамедуллярных опухолей относительно поперечника спинного мозга: опухоли имели дорсальное расположение в 18,5% наблюдений, дорсо­латеральное - в 17,7%, латеральное - в 13,7%, вентролатеральное - в 16,9%, вентральное - в 15,3% и оказывали циркулярное сдавление спинного мозга в 17,7% наблюдений. Наиболее часто опухоли спинного мозга и позвоночника локализовались на уровне грудного отдела (49,2%); на уровне корешков кон­ского хвоста опухоли были расположены у 18,6% пациентов. На уровне шей­ного отдела спинного мозга и уровне поясничного утолщения опухоли встре­тились одинаково часто - по 16,1%.

Гистологическая структура опухоли устанавливалась после операции. Применялся перечень морфологических и иммуногистохимических характе­ристик опухолей. Степень злокачественности определяется гистологическими характеристиками, такими как клеточность, митотическая активность, плео­морфизм, некроз и эндотелиальная пролиферация (неоангиогенез):

I степень - новообразования с низкой пролиферативной активностью, медленно растущие, имеющие клетки, гистологическая структура которых на­поминает нормальную ткань.

II степень - новообразования, имеющие атипичные клетки. Несмотря на низкую степень митотической активности, клинически чаще рецидивиру­ют, чем опухоли I степени после лечения.

III степень - новообразования с гистологическими признаками злока­чественности в виде ядерной атипии (анаплазии) и повышенной митотиче­ской активности. Клинически характеризуются высокой частотой рецидиви- рования и агрессивным ростом, вовлекающим в процесс окружающие ткани.

IV степень - новообразования с ядерной атипией, митозами, проли­ферацией эндотелия сосудов и/или некрозом. Клинически проявляются

инфильтрирующим окружающие ткани ростом и склонностью к быстро­му прогрессированию в послеоперационном периоде.

Метод иммуногистохимических исследований проводится с использова­нием таких антител, как GFAP (глиальный фибриллярный кислый протеин), S100 (является специфическим белком астроцитарной глии), VIM (виментин) и индекса пролиферативной активности (Ki-67) (обладает большой информа­тивной ценностью в определении гистогенеза опухоли и степени ее злокаче­ственности).

1. Сильнопозитивные опухоли с GFAP (количество GFAP-позитивных клеток), с менее выраженной реакцией с S100 и VIM - наиболее характерно для глиальных опухолей спинного мозга.
2. Сильнопозитивные с S100 и VIM, но с менее выраженной реакцией или от­сутствием реакции с GFAP - наиболее характерно для нейрогенных опухо­лей (шваннома, нейрофиброма).
3. EMA (эпителиальный мембранный антиген) экспрессируются менингиома­ми и эпендимомами в отличие от астроцитарных и нейрогенных опухолей, где реакция с антителом отрицательная.

На основании индекса пролиферативной активности (Ki-67) можно кос­венно судить о степени злокачественности глиальной опухоли: Ki-67 менее 4% больше говорит в пользу умеренной степени дифференцировки (grade II), более 5%, но менее 10% - grade III, более 10% - grade IV. Но количественная оценка Ki-67 учитывается только в совокупности с морфологической карти­ной опухоли. Данный параметр показывает, какой процент опухолевых клеток активно делится. Если Ki-67 меньше 15%, опухоль считается слабоагрессив­ной, при показателе Ki-67 от 30 до 50% - агрессивной, при Ki-67 выше 50% - высокоагрессивной. Также Ki-67 является фактором прогноза течения опухо­левого заболевания и ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение: чем ниже показатель Ki-67, тем хуже опухоль реагирует на химиотерапевтическое лечение. И наоборот - чем выше показатель Ki-67, тем лучше опухоль будет отвечать на химиотерапию.

Наиболее часто экстрамедуллярными опухолями были менингиомы (75 чел.) и невриномы (55 чел.). В клинической картине для ранней стадии опухолевого развития характерны болевой синдром и разнообразные нарушения болевой и температурной чувствительности. Болевой синдром постепенно нарастаю­щий, как правило, не связанный в анамнезе с травмой, физической нагрузкой, переохлаждением или перенесенной инфекцией. Боли вначале монорадику- лярные, долгое время односторонние, непрерывные, не проходящие в покое и усиливающиеся при физических нагрузках, респираторных усилиях и в ноч­ное время, плохо купирующиеся анальгетиками. Гипо- или анестезия болевой и температурной чувствительности корешкового типа, с четкими границами, часто сочетающаяся с парестезиями в этой же зоне. Наиболее частым первым клиническим проявлением экстрамедуллярных опухолей являются расстрой­ства чувствительности (гипестезия, парестезии), наблюдались у 56% пациен­тов. Вне зависимости от сегментарной локализации нарушения поверхност­ной чувствительности наблюдаются достоверно чаще, чем глубокой. Рас­стройства поверхностной чувствительности чаще встречаются при вентро- и дорсолатеральном расположении. Болевой корешковый синдром не является типичным для спинальных менингиом. При этом отмечено, что двигательные нарушения как первое клиническое проявление спинальных менингиом были всего у 19 пациентов, чаще выявляются у экстрамедуллярных опухолей при вентролатеральном расположении.

В клиническом течении спинальных экстрамедуллярных опухолей выде­лены 2 варианта: прогредиентный (75%) и ремиттирующий (25%). Ремиттиру- ющее течение удлиняет период клинических проявлений и достоверно чаще встречается у лиц в возрастной группе до 60 лет при шейной (чаще верхней) локализации опухоли и ее дорсо- и вентролатеральном расположении. При ремиттирующем течении из всех клинических проявлений заболевания отме­чены ремиссии только болевого синдрома. Переход ремиттирующего течения в прогредиентное начинается после присоединения отчетливой стойкой про­водниковой симптоматики. Болевой синдром становится постоянным, хотя уже и не ведущим клиническим проявлением заболевания.

Как показывает наше исследование, локализация экстрамедуллярных опу­холей относительно поверхности спинного мозга влияет на характер течения и последовательность развития симптомов в разных стадиях. У пациентов в стадии декомпенсации, с грубо выраженной неврологической симптомати­кой клинические различия в зависимости от локализации опухоли по попе­речнику спинного мозга практически отсутствуют. Необходимо подчеркнуть, что не выявлено достоверной взаимосвязи между продолжительностью кли­нического периода и стадией заболевания. Имеются факторы, уменьшающие продолжительность периода клинических проявлений экстрамедуллярных опухолей. Ими, по нашим данным, являются возраст пацентов старше 60 лет, локализация опухолей на уровне шейного утолщения и корешков конского хвоста. У пациентов с дорсальным расположением менингиом нарушения глубокой чувствительности являлись первыми проявлениями заболевания. Среди двигательных нарушений явления спастики чаще преобладали над вы­раженностью парезов. Периферические парезы выявлены у 13,6% пациентов. Из них у 11,6% - при менингиомах уровня шейного утолщения перифериче­ские парезы в руках сочетались с центральными парезами в ногах. Перифе­рические парезы в ногах наблюдались у всех пациентов с менингиомами на уровне корешков конского хвоста. Корешковый болевой синдром не является типичным проявлением спинальных менингиом. При этом достоверно чаще менингиомы располагались дорсально и дорсолатерально.

Нарушения функции тазовых органов достоверно чаще отмечены при локализации экстрамедуллярных опухолей на уровне нижнегрудного и по­ясничного отделов спинного мозга и корешков конского хвоста. Нами уста­новлено, что синдром Броун-Секара не является типичным для пациентов с экстрамедуллярными опухолями (наблюдался только в 12% случаев от общей группы). Синдром Броун-Секара достоверно чаще встретился у пациентов с опухолями верхнегрудной и дорсолатеральной локализации. Несмотря на имеющиеся особенности в клинических проявлениях спинальных менинги­ом, наш опыт показывает, что правильный и своевременный диагноз этого за­болевания может быть установлен только при комплексном клинико-инстру­ментальном обследовании.

**Результаты и обсуждение**

В соответствии со шкалой, предложенной McCormick Р.С. (1990 г.), резуль­таты операций трактовались как хорошие, удовлетворительные, неудовлетво­рительные. Согласно нашим данным, хирургическое лечение пациентов с экс­трамедуллярными опухолями довольно эффективно. Выявлено, что ранние и отдаленные результаты операций существенно отличаются. Ранние результа­ты операций оценены как хорошие у 48% пациентов, удовлетворительные - у 34%, неудовлетворительные - у 18%. Нами выявлено, что основными пред­операционными факторами, достоверно увеличивающими риск неудовлетво­рительного функционального исхода вмешательства, являются: проведение операции в фазе полного поперечного поражения спинного мозга, возраст пациентов выше 60 лет, вентральное расположение опухоли, ее полная пе­трификация и петрификация матрикса вентрально и вентролатерально рас­положенных менингиом. Субтотальное удаление опухолей (у 13% пациентов, Simpson 3) проводилось пациентам при петрификации матрикса и вентраль­ном и вентролатеральном расположении менингиом. После операции в 19% наблюдений отмечалось временное нарастание неврологической симптома­тики. Ухудшение состояния неврологических функций пациентов встреча­лось достоверно чаще при вентральной локализации менингиом, полной их петрификации или петрификации матрикса вентрально и вентролатерально расположенных менингиом. На момент выписки пациентов из стационара от­рицательная неврологическая динамика по сравнению с предоперационным состоянием сохранялась у 8%.

Сравнительный анализ ранних и отдаленных результатов операций пока­зывает необходимость дальнейшего динамического наблюдения пациентов и проведения отстроченной оценки эффективности лечения (приблизительно через 1 год после операции).

Выбор доступа для удаления опухолей спинного мозга избирался с уче­том ее расположения относительно длинника и поперечника спинного моз­га, а также размеров опухоли. Доступ должен обеспечивать точный выход на опухоль так, чтобы удаление ее не сопровождалось минимальной травма- тизацией или тракцией спинного мозга. Дорсальные опухоли спинного моз­га, независимо от их расположения по длиннику спинного мозга, удалялись заднесрединным или заднебоковым доступом (гемиламинэктомия). Дорсола­теральные опухоли удалялись заднебоковым доступом, в зависимости от раз­меров опухоли доступ расширялся за счет полной ламинэктомии.

Вентролатеральные и вентральные опухоли удалялись различными досту­пами, основную роль играли размеры опухоли. При гигантских размерах, ког­да в процессе медленного роста опухоль сама отодвигает спинной мозг, мо­жет применяться задний или заднебоковой доступ; при диагностированной опухоли малых размеров (до 1 см в диаметре и 2 см в длину) доступ зависит от уровня расположения опухоли по длиннику спинного мозга: на шейном уров­не - это может быть переднебоковой доступ. На уровне корешков конского хвоста опухоли любой локализации удалялись заднесрединным доступом.

Основным принципом удаления является поэтапное интракапсулярное мелкофракционное удаление паренхимы опухоли с применением ее выпари­вания биполярной коагуляцией и последующим отделением и удалением кап­сулы опухоли, что позволяет сохранить микрососудистую сеть спинного моз­га и его корешков. Использование ультразвукового аспиратора для удаления неврином значительно облегчает задачу. Для удаления экстрамедуллярных опухолей более адекватно использование метода микрохирургического по­этапного, мелкофракционного удаления опухоли. При опухолях, чувствитель­ных к лучевой или химиотерапии, в послеоперационном периоде пациенты переводились в онкодиспансер.

При анализе результатов хирургического лечения пациентов с интраме­дуллярными опухолями (54 пациента) выявлено, что риск развития серьезных необратимых неврологических осложнений после радикального удаления интрамедуллярных опухолей был минимален и составил 11,7% (4 пациента), выше - у пациентов с опухолями с диффузным распространением. Большая часть (70%) развивающейся после операции неврологической симптомати­ки носила обратимый характер. Установлено, что возможность радикально­го удаления опухоли при соблюдении определенных условий определяется только характером роста опухоли. Предоперационный функциональный статус пациента является значимым фактором, определяющим его послеопе­рационное состояние. Результаты операции у пациентов в худшем функцио­нальном статусе в среднем никогда не достигают тех, которые наблюдаются в группе пациентов с более высоким функциональным статусом. Поэтому операция показана даже у пациентов с минимально выраженной невроло­гической симптоматикой, а ожидание клинических проявлений прогрессии опухоли не имеет смысла. Использование ламинотомии/ламинопластики не ухудшает хирургическую доступность опухоли, не ограничивает хирургиче­ские манипуляции и может быть рекомендовано к широкому применению. Предоперационное предположение о вероятном злокачественном характе­ре опухоли не является противопоказанием к операции. У большинства та­ких пациентов при операции под контролем физиологического мониторин­га удалось достичь значительного уменьшения объема опухоли, улучшения функционального статуса, что обеспечило более благоприятные условия для проведения лучевой терапии и последующей реабилитации. Установлено, что при обнаружении отграниченной опухоли ее следует стараться удалить пол­ностью, т. к. это позволяет исключить рецидив, провести раннюю и позднюю медицинскую реабилитацию в полном объеме, что в итоге приводит к лучшим функциональным результатам.

При обнаружении инфильтративной опухоли следует стараться ее удалить максимально радикально, но не в ущерб функциональному статусу пациента. Достижение такой цели обеспечивается обязательным использованием ней­ромониторинга интраоперационно.

При анализе катамнеза пациентов спустя более 3 лет после хирургиче­ского лечения хороший результат в зависимости от расположения опухо­ли по отношению к поперечнику спинного мозга и позвоночника достигнут у 60,43% (интрамедуллярные опухоли - 37,71%; экстрамедуллярные опу­холи - 70,73%); удовлетворительный - у 23,74% (интрамедуллярные опухо­ли - 37,71%; экстрамедуллярные опухоли - 23,17%); неудовлетворительный - у 15,83% (интрамедуллярные опухоли - 28,57%; экстрамедуллярные опухо­ли - 6,10%).

**Выводы**

1. Наиболее информативным методом диагностики опухолей спинного моз­га является метод контрастной магнитно-резонансной томографии.
2. Доступ для удаления первичных опухолей спинного мозга должен обеспе­чивать точный выход на «мишень» операции. Заднесрединный доступ ис­пользуется при дорсальных опухолях, независимо от их расположения по длиннику позвоночника. Заднебоковой доступ применяется при дорсола­теральном расположении опухоли на любом уровне позвоночного столба; в модификации с расширением до неполной ламинэктомии он использу­ется при гигантских вентролатеральных опухолях любой локализации.
3. Основным фактором, ограничивающим радикальность оперативного вме­шательства у пациентов с экстрамедуллярными опухолями, является пара­вертебральное распространение опухоли.
4. Хирургическое лечение интрамедуллярных опухолей является предпо­чтительным способом. «Радикальная» операция по поводу интрамедул­лярных опухолей показана с момента постановки диагноза (при отсут­ствии общемедицинских противопоказаний), а «выжидательная» тактика нецелесообразна.

**Литература**

1. Арсении, К. Нейрохирургическая вертебромедуллярная патология / К. Ар­сении, М. Симонеску. - Бухарест, 1973. - 416 с.
2. Дуров, О. В. Тактика хирургического лечения больных с первичными и ме­тастатическими опухолями позвоночника / Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2004. - 25 с.
3. Евзиков, Г. Ю. Результаты удаления внутримозговых опухолей шейного отдела спинного мозга / Г. Ю. Евзиков, Е. В. Шашкова // Нейрохирургия. - 2001. - № 4. - С. 22-25.
4. Евзиков, Г. Ю. Хирургическое лечение интрамедуллярных опухолей - бли­жайшие и отдаленные результаты / Г. Ю. Евзиков // Нейрохирургия. - 1999. - № 2. - С. 12-17.
5. Хирургическое лечение внутримозговых спинальпых опухолей / Г. Евзи- ков, В. Крылов, Н. Яхно. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
6. Киндаров, 3. Б. Диагностика интрамедуллярных опухолей с целью выра­ботки тактики лечения: Дисс. канд. мед. наук / 3. Б. Киндаров. - Москва, 2004. - 144 с.
7. Кочережкин, Б. А. Клиника, диагностика и микрохирургическое лечение экстрамедуллярных опухолей спинного мозга: Автореф. дисс. канд. мед. наук / Б. А. Кочережкин. - М., 2003.
8. Кушель, Ю. В. Хирургия интрамедуллярных опухолей: анализ результатов, факторов риска и осложнений. Дисс. докт. мед. наук. - М., 2007.
9. Слынько, Е. И. Хирургическая техника и результаты лечения интрамедул­лярных объемных новообразований / Е. И. Слынько, А. В. Муравский // Нейрохирургия. - 2001. - № 2. - С. 23-32.
10. Chi, J. H., Parsa, A. T. Intramedullary spinal cord metastasis: clinical management and surgical considerations / J. H. Chi, A. T. Parsa // Neurosurg. Clin. N. Am. - 2006. - Vol. 17, iss. 1. - P. 45-51.
11. Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: a series of 202 cases / A. Raco [et al.] // Neurosurgery. - 2005. - Vol. 56, iss. 5. - Р. 972-981.

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

Станкевич С.К.1, Шанько Ю.Г.1, Журавлёв В.А.2, Рубахов А.М.1

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

Stankevich S.1, Shanko J.1, Zhuravlev V.2, Rubahov А.1

1. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
2. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Результаты хирургического лечения патологии основания черепа передней черепной ямки с применением персонифицированных эндоскопических хирургических доступов

Results of Surgical Treatment of Anterior Cranial Fossa of Skull Base Pathology Involving the Use of Personalized Endoscopic Surgical Access

Резюме

Ежегодно наблюдается рост количества пациентов с диагностированной различной патологией основания черепа, которые требуют хирургического лечения. В настоящее время нет четко сформулированных показаний к ис­пользованию транскраниального и эндоскопического методов проведения оперативных вмешательств и алгоритма ведения таких пациентов в раннем послеоперационном периоде. Нами внедрено несколько методов хирургиче­ского лечения патологии основания черепа с учетом локализации патологи­ческого процесса, которые успешно начали применятся в нейрохирургиче­ских отделениях нашей клиники. Приведены результаты различных методик оперативных вмешательств, их сравнительный анализ.

**Ключевые слова:** опухоли основания черепа, эндоскопическая нейрохирур­гия, персонифицированный доступ.

Abstract

An increase in number of patients diagnosed with various skull base pathology requiring surgical treatment is observed every year. Currently there are no clearly formulated indications for transcranial and endoscopic methods of performing surgical interventions and no algorithm of case management in an early postoperative period. Some techniques for base skull pathology treatment based on localization of pathological process have been adopted by us. Those techniques have been successfully implemented at neurosurgery departments of our clinic. The results of various methods of operative interventions and their comparative analysis are provided.

**Keywords:** skull base pathology, endoscopic neurosurgery, personalized access.

Введение

Ежегодно в нейрохирургических отделениях Республики Беларусь выпол­няется более 1000 операций пациентам с внутричерепными новообразовани­ями, из которых более половины (51,1%) составляют внемозговые доброка­чественные опухоли мозговых оболочек и черепных нервов, и их количество 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 требуются 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 проанализировано 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 ямки (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 локализации, мето­дики выполнения оперативного вмешательства, длительности 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±1,96xSE) 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 интроскопических методов исследования: МРТ или спиральной компьютерной томографии (СКТ) головы, церебральной ангиографии.

Всем пациентам для уточнения характера неврологических проявлений проводились неврологический осмотр, оториноларингологическое и нейро- офтальмологическое обследование. Основным методом диагностики при выявлении доброкачественных опухолей основания черепа являлась 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 выполнялась 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

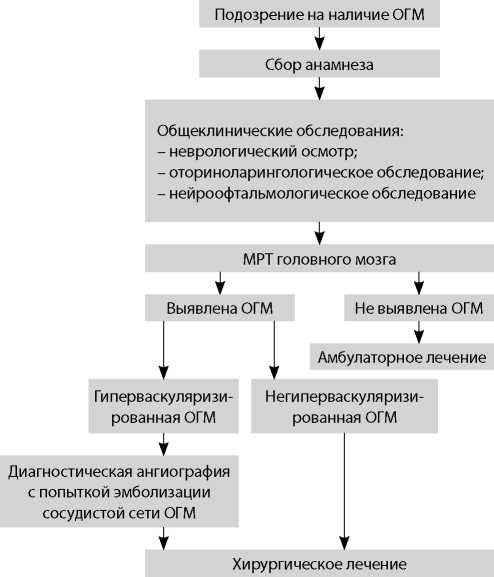


Рис. 1. Алгоритм проведения диагностических процедур у пациентов с доброкачественными опухолями основания черепа

дна, МРТ головы с контрастным усилением. При выявлении опухоли оценива­ется ее кровоснабжение. Пациентам, у которых имеется гиперваскуляризиро­ванная опухоль, выполняются церебральная ангиография и эндоваскулярная эмболизация сосудистой сети опухоли, после этого плановое хирургическое удаление опухоли. Если опухоль негиперваскуляризированная, 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.

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 выполнена СКТ головы с целью верификации дефекта основания черепа. У 3 пациентов были выявлены гиперваскуляризированные опухоли основания черепа. Церебральная ангиография с последующей эндо­васкулярной эмболизацией сосудистой сети опухоли клеевой композицией «Onyx» выполнялась у 2 пациентов, у 1 пациента эмболизировать сосудистую сеть опухоли технически не представлялось возможным.

После проведения диагностического алгоритма обследований у всех па­циентов (21) 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 результатов 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, 14-16].

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 трансглабеляр- ная 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, 9-11, 15, 16].

После диагностирования доброкачественной опухоли основания черепа в ПЧЯ с применением ранее разработанного нами алгоритма диагностики паци­ентов с доброкачественными опухолями основания черепа выставлялись по­казания к плановому оперативному лечению согласно разработанному нами перечню 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±1,96xSE). 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 (рХ2=0,001).

У пациентов основной группы, оперированных эндоскопическим мето­дом, койко-день нахождения в отделении анестезиологии и реанимации со­ставил 1,13±0,76. У пациентов, оперированных транскраниальным микрохи­рургическим методом, койко-день нахождения в отделении анестезиологии и реанимации составил 3,4±0,82. При сравнении сроков нахождения в отделе­нии анестезиологии и реанимации пациентов основной и контрольной групп выявлены достоверные различия (рХ2=0,001).

Послеоперационные осложнения раннего послеоперационного периода обеих групп представлены в таблице.

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 - гипертонический криз.

У пациентов контрольной группы, оперированных транскраниальным ми­крохирургическим методом, в раннем послеоперационном периоде наблю­дались следующие осложнения: судорожный приступ был у троих пациентов,

**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 | - |

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; 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% (рХ2=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 контрольной группах обследованных пациентов послеопе­рационной летальности не было.

Результат оперативного лечения в основном зависит от 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 в передней че­репной ямке основания черепа, что позволило улучшить результаты хирурги­ческого лечения.

Литература

1. Анатомия и топография нервной системы. Учебное пособ ие / М. Р. Сапин, Д. Б. Никиток, 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 [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.] // Научн.- 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. Гайворон- ский, 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. Ryan Ormond, D. The Supraorbital Keyhole Craniotomy through an Eyebrow Incision: Its Origins and Evolution (review article) / D. Ryan Ormond // Minimally Invasive Surgery. - 2013. - P. 1-11.
12. Endoscopic assisted of neurosurgical pathology depth localization / R. L. Kambiev [et al.] // Medical Science. - Poland, 2008. - Т. 3, № 2. - С. 42-45.
13. Endoscopic scull base surgery / K. Shahinian Hrayr [et al.] - Humana Press, 2008. - 193 р.
14. Lateral supraorbital approach as an alternative to the classical pterional approach / J. Hernesniemi [et al.] // Acta Neurochir (Wien). - 2005. - Vol. 94. - Р. 17-21.
15. The Minimally Invasive Supraorbital Subfrontal Key-Hole Approach for Surgical Treatment of Temporomesial Lesions of the Dominant Hemisphere / R. Reisch, A. Stadie, R. Kockro // Minim Invas Neurosurg. - 2009. - P. 52.
16. Supraorbital keyhole approach for removal of midline anterior cranial fossa meningiomas: a series of 20 consecutive cases / S. Telera [et al.] // Neurosurgical Review. - 2012. - Vol. 35. - P. 67-83.

УДК 616.831-006.311.03

Родич А.В., Смеянович А.Ф., Капацевич С.В., Щемелев А.В., Сусленков П.А. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Rodzich A., Smeyanovich A., Kapatsevich S., Shchemelev A., Suslenkov P. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Особенности диагностики и хирургического лечения каверном головного мозга

Features of Diagnostics and Surgical Treatment of Cerebral Cavernoms

**Резюме**

В данной статье представлены все аспекты диагностики и хирургического лечения каверном головного мозга. Отражены современные подходы к хи­рургическому лечению в зависимости от проявления и клинического течения каверном.

**Ключевые слова:** кавернозные мальформации, неврологические симптомы, хирургическое лечение.

**Abstract**

This article presents all aspects of the diagnosis and surgical treatment of the cerebral cavernoms. The modern approaches to surgical treatment depending on the manifestation and clinical course of cavernomas are reflected.

**Keywords:** cavernous malformations, neurological symptoms, surgical treatment.

Введение

Множество аспектов, касающихся каверном, остаются противоречивыми. В зависимости от локализации патологического очага существуют различные точки зрения на патогенез (их кровоснабжение, рост и клиническое течение), информативность различных методов диагностики, а также тактику хирурги­ческого лечения.

С учетом того, что каверномы по своей природе являются доброкаче­ственными образованиями, определение показаний к операции является достаточно трудной задачей [1]. Хирургическое удаление каверномы зареко­мендовало себя как эффективный способ лечения, позволяющий исключить риск кровоизлияния и во многих случаях значительно облегчить течение эпилепсии. Однако опыт различных клиник показал, что операция, особен­но при каверномах, расположенных в функционально важных зонах, может быть сопряжена с развитием тяжелых осложнений [5]. На настоящий момент не сформулировано четких показаний к хирургическому лечению каверном головного мозга. Отношение к необходимости и возможности хирургического лечения каверном в значительной степени определяется опытом конкретной клиники. В связи с этим анализ результатов хирургического лечения каверном головного мозга и оценка роли различных факторов, влияющих на исходы ле­чения, являются необходимым условием улучшения качества лечения паци­ентов и определения задач дальнейших исследований.

Согласно современным данным, кавернозные ангиомы составляют 5-13% сосудистых мальформаций головного мозга [8, 10] и встречаются примерно у 0,5% популяции [11]. Основными клиническими проявлениями симптома­тичных церебральных супратенториальных кавернозных ангиом являются эпилептические припадки (79%) и кровоизлияния (16%), при этом чаще все­го симптомы развиваются у пациентов в возрасте 30-50 лет [13]. Каверномы могут быть причиной редких припадков, хорошо реагирующих на противо- эпилептическую консервативную терапию, и вызывать тяжелую фармакоре­зистентную эпилепсию [3]. Фармакорезистентная эпилепсия, обусловленная супратенториальными каверномами, составляет приблизительно 4% всех фармакорезистентных парциальных эпилепсий [3].

В случаях симптоматического течения каверном клинические проявления их чрезвычайно разнообразны: эпилептические припадки, внутримозговые или субарахноидальные кровоизлияния с очаговой неврологической симпто­матикой, окклюзионная гидроцефалия [6]. В настоящее время не сложилось окончательного мнения о причинах разнообразного течения каверном голов­ного мозга.

Несмотря на современные методы исследования, диагностика каверном головного мозга представляет определенные трудности. Очаговые изменения, выявленные при КТ либо МРТ, нередко оцениваются как внутримозговая опу­холь-глиома, а в случаях глубинного расположения объемного образования с проекцией на подкорковые узлы «опухоль» признается неоперабельной. Поэтому широко обсуждается вопрос о возможности усовершенствования диагностики каверном, выявления патогномоничных признаков этого порока.

**Цель исследования**

Провести анализ и определить значимость различных методов диагно­стики.

Предложить рекомендации по улучшению в диагностическом плане вы- являемости каверном головного мозга.

Предложить дифференцированную тактику лечения пациентов с кавер­нозными мальформациями на основе клинического течения заболевания.

**Материалы и методы**

В основу работы положен анализ 320 пациентов с каверномами головного мозга, прошедших комплексное обследование и оперированных в РНПЦ не­врологии и нейрохирургии с 2011 по 2019 г. включительно. Во всех случаях диагноз каверномы был верифицирован гистологически. Среди пациентов было 197 мужчин (61,5%) и 123 женщины (38,5%) в возрасте от 18 до 70 лет. Из них у 215 пациентов (67,2%) размер очага был от 10 до 20 мм, у 105 (32,8%) - более 20 мм.

Все пациенты были обследованы по общепринятой схеме. Диагностиче­ский нейрохирургический комплекс включал клиническое, лабораторное, электроэнцефалографическое, офтальмологическое обследования, АГ или СКТ-АГ, СКТ, МРТ. При этом АГ-исследование сосудов головного мозга было вы­полнено 45 пациентам. Объем ангиографического исследования определялся в зависимости от клинических проявлений. КТ-исследование производилось 96 пациентам с каверномами головного мозга. При этом почти во всех случаях исследование было проведено как без усиления, так и с помощью контрасти­рования путем введения контрастного вещества внутривенно. 320 пациентам было проведено МРТ-исследование в режимах Т1 и Т2.

Анализ данных КТ, МРТ, АГ и гамма-топографии головного мозга показал, что ни одно из перечисленных исследований в отдельности не способно вы­явить патогномоничные признаки каверномы, которые дали бы возможность с уверенностью поставить диагноз «кавернозная ангиома». При этом их вы- являемость как объемного образования высокая в случаях применения СКТ или МРТ.

По нашим данным, АГ-исследование в 29% случаев выявляет лишь кос­венные признаки объемного образования в виде смещения магистральных сосудов или венозных коллекторов, в 74% случаев ангиография не выявляет ни патологии сосудов, ни признаков объемного процесса головного мозга, в 11% - на ангиограммах определяется либо мелкая сосудистая сеть, которая трактуется чаще всего как сеть опухоли, либо контрастируется конгломерат сосудов по типу артерио-венозных мальформаций.

Каверномы на СКТ выявлялись уже на нативных снимках в виде участков неоднородной плотности. После контрастного усиления плотность каверном обычно не увеличивалась. Каверномы на СКТ имели округлую, несколько угловатую форму и неоднородную плотность с мелкими пятнами пониженной плотности. В 15% случаев кавернозные ангиомы по данным СКТ включали кальцинаты.

При помощи МРТ обследовано 320 пациентов. В режиме Т1 КМ имели вы­раженный повышенный сигнал. В режиме Т2 изменения сигнала не происхо­дило. При этом не выявлялись признаки кровоизлияния, которые имеют осо­бый сигнал, характерный для сосудистых мальформаций. При подозрениях на кавернозную ангиому не следует ограничиваться только МРТ-исследованием, так как при этом методе каверномы выглядят больше реальных за счет полу­чения одинакового сигнала как от самой каверномы, так и от атрофически измененного вследствие перенесенных кровоизлияний мозгового вещества.

Анализ данной работы позволяет нам предложить проведение СКТ либо МРТ головного мозга во всех случаях, когда заболевание проявляется клини­кой субарахноидального кровоизлияния, а данные АГ не выявляют признаков патологии сосудов головного мозга. При проведении дифференциального диагноза между каверномой и опухолью следует обращать внимание на тот факт, что каверномы не вызывают ни перифокального отека мозга (за исклю­чением острого периода кровоизлияния), ни смещения срединных структур, даже при больших размерах патологического очага. Последнее, вероятно, связано с врожденным характером процесса и адаптацией к нему мозгового вещества [6, 7].

Особое внимание хирурга должно привлечь контрастирование сосуди­стого конгломерата на ангиограммах, что указывает на более интенсивный кровоток в кавернозных ангиомах и возможность проявлений в виде рециди­вирующих кровоизлияний и значительного кровотечения во время операций.

Клинические проявления каверном крайне разнообразны. Наиболее ча­сто клиническая картина заболевания была представлена эпилептическими припадками (54%), головными болями различного характера (35%), пирамид­ной симптоматикой (22%). Однако среди столь полиморфной симптоматики невозможно выделить отдельный симптом или синдром, который можно было бы считать патогномоничным для каверномы. Исходя из данных лите­ратуры [2, 12] и нашей работы, были выделены отдельные типы клинического течения каверном: эпилептический, геморрагический, псевдотуморозный, смешанный и латентный (бессимптомный).

У 174 (54,4%) пациентов каверномы протекали по эпилептическому типу. У 98 (30,1%) пациентов основным проявлением кавернозных ангиом были кровоизлияния. По смешанному типу каверномы протекали у 48 (15,5%) па­циентов.

В группу с эпилептическим типом течения кавернозных ангиом включили пациентов, у которых в клинической картине заболевания превалировал па­роксизмальный синдром, при геморрагическом типе каверномы проявлялись кровоизлияниями, под смешанным типом течения подразумевалось наличие в анамнезе кровоизлияний и эпилептических припадков. Следует отметить, что кровоизлияния часто остаются неверифицированными и диагноз устанав­ливается на сновании анамнестических данных. Отдельную группу составляли пациенты с латентным типом течения каверном. Такие мальформации не про­являлись клинически, но были, как правило, случайной находкой при прове­дении МРТ. В исследуемую группу такие пациенты не вошли, как и с псевдоту- морозным течением.

Одним из актуальных вопросов в хирургии каверном является выбор так­тики хирургического лечения. Тактика определялась клиническими, рентгено­логическими проявлениями каверном и локализацией мальформации. Раз­мер образования не влиял на выбор хирургический тактики.

Было прооперировано 320 (100%) пациентов с каверномами головного мозга. Все операции проводили с применением микроинструментария и уве­личительной техники (бинокулярная оптика, операционный микроскоп Leica). В 100% наблюдений выполнено радикальное удаление каверном.

Использовали общепринятые доступы к вышеуказанным отделам голов­ного мозга. Костно-пластическую трепанацию во всех наблюдениях произ­водили по стандартной методике. Одной из морфологических особенностей каверном является отсутствие в структуре мальформации мозгового веще­ства. Соответственно, манипуляции на кавернозных ангиомах не приводи­ли к значительной травме мозга. Наиболее травматичным этапом операции считается доступ к мальформации, поэтому использовали щадящие доступы с минимальной энцефалотомией. Широко применяли внепроекционные до­ступы, при которых энцефалотомию проводили вне функционально «звуча­щих» зон либо с минимальной их травматизацией. При локализации каверном в глубоких отделах височной доли использовали доступ через латеральную щель мозга. Обязательным условием являлось применение микрохирургиче­ской техники. Учитывая, что каверномы кровоснабжаются из мелких сосудов капиллярного типа и не связаны с крупными сосудами, при выделении их не­обходимо сохранять артерии и вены, которые расположены вблизи мальфор­мации, а зачастую и прилежат к ее стенке.

Для уточнения локализации глубоко расположенных каверном и вы­бора оптимального доступа в 215 (67,2%) наблюдениях использовали интраоперационную ультразвуковую навигацию, а в 189 (59,1%) случаях - интраоперационную нейронавигацию. У 168 (52,5%) пациентов с целью определения локализации очага пароксизмальной активности проводи­ли интраоперационную электрокортикографию. Полученные данные по­зволяли уточнить место и вид разреза твердой мозговой оболочки, зону энцефалотомии.

Показаниями к удалению каверном при эпилептическом типе течения яв­лялись:

1. фокальные эпилептические припадки, отражающие долевую локализа­цию;
2. проявление эпилептического очага на ЭЭГ, совпадающего по локализации с расположением каверномы;
3. частые эпилептические припадки, резистентные к противосудорожной терапии.

Показаниями к удалению каверном при геморрагическом типе течения являлись:

1. субарахноидальное кровоизлияние с формированием внутримозговой гематомы, сопровождающееся дислокационной симптоматикой;
2. наличие в анамнезе повторных кровоизлияний;
3. углубление неврологического дефицита.

Показаниями к удалению каверном при смешанном типе течения явля­лись:

1. наличие в анамнезе повторных кровоизлияний;
2. фокальные эпилептические припадки, отражающие долевую локали­зацию;
3. проявление эпилептического очага на ЭЭГ, совпадающего по локализации с расположением КМ;
4. частые эпилептические припадки, резистентные к противосудорожной терапии;
5. углубление неврологического дефицита.

**Результаты и обсуждение**

1. В комплексное обследование пациента с каверномами головного мозга необходимо включать СКТ, МРТ и АГ головного мозга, так как проведение по отдельности данных обследований не позволяет выявить все патогно­моничные признаки кавернозных мальформаций.
2. МРТ является наиболее информативным методом диагностики каверном в структуре диагностического нейрохирургического комплекса.
3. Современными показаниями к нейрохирургическому лечению пациентов при различных типах клинического течения каверном являются паренхи­матозно-субарахноидальные кровоизлияния, сопровождающиеся дисло­кационной симптоматикой, повторные кровоизлияния, частые эпилепти­ческие припадки, резистентные к противосудорожной терапии, а также усугубление неврологического дефицита.

**Заключение**

Полноценная диагностика каверном головного мозга с четкой локализа­цией патологического процесса в сочетании с микрохирургической техникой и вспомогательными интраоперационными методиками позволяет прово­дить их удаление без появления дополнительной грубой неврологической симптоматики.

Современное развитие нейровизуализационных методик и микрохи­рургической техники привело к повышению интереса к сосудистым забо­леваниям головного мозга, в частности к каверномам. Число пациентов с данным заболеванием повсеместно увеличивается, и выявляемость данной патологии растет с каждым годом. Стратегия лечения каверном разнопла- нова и зависит от многих факторов - как объективных, так и субъективных, поэтому единого алгоритма ведения этих пациентов до сих пор не суще­ствует.

**Литература**

1. Первый опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургиче­ского лечения интракраниальных объемных образований / A. B. Галанов [и др.] // Журнал Вопросы нейрохирургии. - 2007. - Т. 1. - С. 3-10.
2. Орлов, К. Ю. Диагностика внутричерепных кавернозных мальформаций с псевдотуморозным типом течения / К. Ю. Орлов // Поленовские чтения: Сб. тр. конф. молодых нейрохирургов. - СПб, 2001. - С. 20-21.
3. Страхов, А. А., Шершевер, А. С., Киселева, Е. В. Особенности строения ар­териовенозных мальформаций, осложненных симптоматической эпилеп­сией: Поленовские чтения. Материалы Юб. Всерос. Конф. - СПб., 2006. - С. 156-157.
4. Элиава, Ш. Ш. Клиника, диагностика и микрохирургическое лечение арте­риовенозных мальформаций глубинных структур головного мозга: Дисс. д-ра мед. наук. - М., 1992.
5. Functional evolution of arteriovenous malformation / N. C. Bambakidis [et al.] // Neurosurg. Focus. - 2001. - Vol. 11, iss. 5. - P. 123-128.
6. Vascular malformation of the central nervous system / V. R. Challa, D. M. Moody, W. R. Brown // J. Neuropathol. - 1995. - Vol. 54. - P. 609-621.
7. Surgical management of paediatric cerebral cavernomas / C. Di Rocco, A. Iannelli, G. Tamburrini // J. Neurosurg Sei. - 1997. - Vol. 41. - P. 343-347.
8. Caracteristiques des crises d’epilepsie associees aux malformations arterio- veineuses cerebrales / M. Ghossoub [et al.] // Neurochirurgie. - 2001. - Vol. 47. - P. 168-176.
9. Spontaneous regression of a cerebral arteriovenous malformation in a child with hereditary teleangiectasia. Case report / K. M. Leung, R. Agid, K. terBrugge // J. Neurosurg. - 2006. - Vol. 105. - P. 428-431.
10. Perl, J., Ross, J. S. Diagnostic imaging of cavernous malformations, in Awad IA, Barrow DL (eds): Cavernous malformations. - Park Ridge, Illinois, American Association of the Neurological Surgeons, 1993. - P. 37-48.
11. Cavernous malformations and capillary telangiectasia: a spectrum within a single pathological entity / D. Rigamonti [et al.] // Neurosurgery. - 1991. - Vol. 28. - P. 60-64.
12. The modern approaches to diagnosis and treatment of cavernous angiomas of the brain / А. Smeyanovich [et al.] // Science. Innovation. Production / Proceedings of the 3-d Belarus-Korea Forum, 2014. - P. 17-20.
13. Stereotactic linear radiosurgery for cavernous angiomas / R. Stea [et al.] // Stereotactic and Functional Neurosurgery. - 1994. - Vol. 63. - P. 255-265.
14. Cavernomas of the brain / J. Vaquera [et al.] // Neurosurgery. - 1983. - Vol. 12. - P. 208-210.

УДК 616.13.002.2-007.64-001.5:616-089.168.-06

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

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

Sidorovich R., Rubakhau A., Zmachinskaja O., Stankevich S.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Эффективность показателя транскраниального дуплексного сканирования и концентрации эндотелина-1 в прогнозировании послеоперационных инфарктов головного мозга

Efficiency of the Transcranial Duplex Scanning and Serum Concentration of Endothelin-1 in Predicting Postoperative Strokes

**Резюме**

В статье приводятся результаты исследования предиктивной и диагно­стической эффективности гемодинамических показателей транскраниаль­ного дуплексного сканирования и определения концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием из разорвавшейся аневризмы сосудов головного мозга в отношении послеопе­рационных инфарктов головного мозга. Авторами сформированы рекомен­дации по использованию диагностических методов с целью профилактики церебральных ишемических осложнений у пациентов, которым выполняется микрохирургическое клипирование рвавшейся церебральной аневризмы. **Ключевые слова:** аневризма, эндотелин-1, ТКДС, САК, клипирование анев­ризмы.

**Abstract**

The article presents the research results of predictive and diagnostic efficiency of hemodynamic parameters of transcranial duplex scanning and determination of serum concentration of endothelin-1 in patients with subarachnoid hemorrhage from a ruptured cerebral aneurysm concerning postoperative cerebral infarctions. The authors formulated recommendations to use diagnostic methods to prevent cerebral ischemic complications in patients who undergo microsurgical clipping of a ruptured cerebral aneurysm.

**Keywords:** aneurysm, SAH, endothelin-1, TDS, microsurgical clipping.

Введение

Имеется достаточно много (зачастую противоречивых) сообщений о про­веденных исследованиях в отношении предикторов церебральной ишемии в лечении пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизли­янием (АСАК). К наиболее изученным факторам можно отнести следующие: массивность АСАК и наличие внутримозгового или внутрижелудочкового кровоизлияния [1, 4, 12], выраженность ЦСС по данным ангиографии [1, 9, 11], локализация аневризмы [9] и ее размер [10], тяжесть исходного состояния пациента [2, 10, 11], возраст [10], наличие в анамнезе сахарного диабета [10] и артериальной гипертензии [10], раннее развитие внутренней гидроцефа­лии [10], необходимость наружного вентрикулярного дренирования [10], выраженность отека головного мозга [2], случаи АСАК в ночное время [12], высокий индекс массы тела пациента [12], наличие фебрильной температуры и системного воспаления [10].

Предложено несколько интегрированных шкал для оценки риска цере­бральной ишемии и неблагоприятных исходов лечения пациентов с разорвав­шимися церебральными аневризмами. Шкала HAIR, предложенная Ли и соавт. в 2014 году, учитывает балльную оценку состояния пациента при поступлении в клинику по шкале Ханта - Хесса, возраст, наличие внутрижелудочкового кровоизлияния и факт повторного АСАК [13]. В 2016 году предложена шка­ла BEHAVIOR, учитывающая демографические (возраст), рентгенологические (ранний вазоспазм по данным церебральной ангиографии, массивность АСАК по шкале Фишера) и клинические факторы (превышение ВЧД >20 мм рт. ст., не­обходимость лечения множественных аневризм, тяжесть состояния пациента по шкале Ханта - Хесса, необходимость наружного вентрикулярного дрени­рования) [3]. Применение данных шкал в клинической практике позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском церебральной ишемии и неблагоприятных исходов лечения, а также обоснованно применять более агрессивные терапевтические тактики.

Усовершенствование эффективности ранней диагностики и предупреж­дения церебральной ишемии и неблагоприятных исходов лечения лежит в индивидуализации оценки для каждого отдельного пациента и поиске более совершенных предикторов. Учитывая патофизиологические основы развития церебральной ишемии и церебрального сосудистого спазма, наиболее пер­спективным выглядит изучение диагностической значимости определения концентраций биологических маркеров воспаления и дисфункции эндотелия сосудов.

Известно, что вазоактивные вещества, выделяемые в процессе метаболиз­ма клеток эндотелия сосудов, выполняют целый ряд функций. Согласно вы­полняемой функции вазоактивные вещества можно разделить на три группы.

В первую группу входят вещества, обеспечивающие функцию гемостаза и антитромбоза. К проторомбогенным веществам относятся: тромбоцитарный ростовой фактор, ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда, ангиотензин IV, эндотелин-1. К антитромбогенным: оксид азота, тканевой акти­ватор плазминогена, простациклин.

Вторая группа представлена веществами, влияющими на сокращение и расслабление сосудистой стенки. К вазоконстрикторам относятся эндотелин, ангиотензин-II, тромбоксан, простагландин Н2. Вазодилататорную функцию выполняют оксид азота, эндотелин, простациклин, простагландин Н2, эндоте- линовый фактор деполяризации.

Третья группа состоит из веществ, влияющих на рост сосудов. Стимуля­торами роста сосудов являются эндотелин-1, ангиотензин II, супероксидные радикалы. Веществами, ингибирующими рост сосудов, являются оксид азота, простациклин, С-натрийуретический пептид [21].

Как видно из вышеуказанной классификации, одно из центральных мест в правильном функционировании эндотелия сосудистой стенки занимает эн- дотелин.

Эндотелин - пептид, обладающий сосудосуживающим эффектом и играю­щий ключевую роль в гомеостазе кровеносных сосудов. На сегодняшний день он является самым мощным из известных сосудосуживающих агентов. Его ак­тивность в вазоконстрикции более чем в десять раз превышает активность ангиотензина II. Эндотелий сосудистой стенки секретирует проэндотелин, ко­торый под влиянием эндотелинпревращающего фермента образует три изо­мера эндотелина [8, 15].

Механизм функционального воздействия эндотелинов заключается в вы­свобождении ионов кальция, которые вызывают рост и сокращение гладкой мускулатуры сосудистой стенки, являющиеся причиной вазоконстрикции. Наибольшей активностью из трех изомеров проэндотелина обладает эндоте- лин-1 (ЕТ-1). Этот изомер образуется в гладкомышечном слое стенки сосуда, нейронах, глиальных клетках, мезенхимальных клетках почек, клетках печени, но наибольшее количество (80%) синтезируется эндотелием сосудов [8, 19, 20].

Эффект эндотелинов неоднозначен и зависит от их концентрации. Так, при низкой концентрации наблюдается сосудорасширяющий эффект, а при высокой - выраженный сосудосуживающий. В нормальных физиологических условиях существует баланс факторов, регулирующих кровяное давление в сосудах, заключенный между действием вазодилататоров (NO, простациклин и др.) и вазоконстрикторов (эндотелин, кальцитонин и др.) [5-7, 14, 16-18].

Цель исследования

Изучить эффективность прогнозирования послеоперационных церебраль­ных ишемических осложнений у пациентов с разорвавшимися аневризмами сосудов головного мозга путем определения гемодинамических параметров кровотока, определяемых при проведении транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС), а также концентрации ЕТ-1 в сыворотке крови.

**Материалы и методы**

Была обследована группа пациентов (n=31), состоящая из 18 мужчин (58,1%) и 13 женщин (41,9%), получавших оперативное лечение по поводу аневризма­тического АСАК посредством микрохирургического клипирования аневриз­мы. Средний возраст пациентов составил 51,2±3,1 года.

В ходе обследования данной группы пациентов фиксировали следующие параметры: линейную скорость кровотока в СМА и ВСА со стороны преиму­щественного объема кровоизлияния (по данным ТКДС и нейровизуализации); индекс Линдегарда (ИЛ) со стороны преимущественного объема кровоизлия­ния; дооперационные и послеоперационные (1-е сутки после операции) уров­ни ЕТ-1 в сыворотке крови.

Концентрация ЕТ-1 в сыворотке крови определялась методом ИФА одно­моментно после окончания стационарного лечения всей группы пациентов.

Наличие послеоперационных ишемических осложнений фиксировали по данным КТ головного мозга за период 6 месяцев с момента операции с учетом очагов дооперационных инфарктов. Наличие или отсутствие дополнительных послеоперационных ишемических очагов представляли в виде дихотомиче­ских данных.

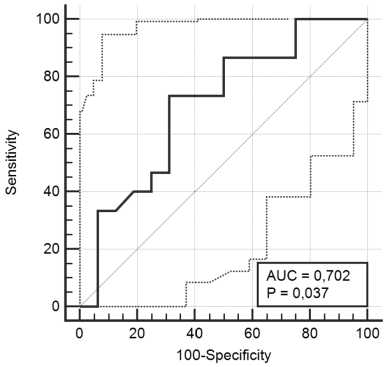
Для статистической оценки диагностической эффективности использова­ли ROC-анализ.

**Результаты и обсуждение**

Результаты ROC-анализа диагностической эффективности показателя ли­нейной скорости кровотока по ипсилатеральной к преимущественному объ­ему субарахноидального кровоизлияния СМА представлены на рис. 1, 2 и в табл. 1, 2.

Полученные результаты ROC-анализа свидетельствуют о том, что доопе- рационный показатель линейной скорости кровотока по ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния СМА явля­ется эффективным диагностическим методом (AUC=0,702; p=0,037). При пре­вышении порогового значения 109 см/с с чувствительностью 73,33% и спе­цифичностью 68,75% верно прогнозировал развитие послеоперационного инфаркта головного мозга.

Полученные данные ROC-анализа свидетельствуют о том, что послеопе­рационный показатель линейной скорости кровотока по ипсилатеральной



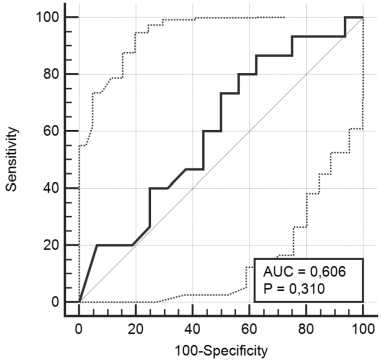
**Рис. 1. ROC-кривая диагностической эффективности дооперационного показателя линейной скорости кровотока по ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния СМА в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

**Таблица 1**

**Показатели ROC-анализа дооперационной линейной скорости кровотока по ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния СМА в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметр** | **Значение** |
| Размер группы (n) | 31 |
| AUC | 0,702 |
| Стандартная ошибка | 0,097 |
| 95% доверительный интервал | 0,512-0,852 |
| Уровень значимости(p) | 0,0372 |
| Чувствительность (%) | 73,33 |
| Специфичность (%) | 68,75 |
| Пороговое значение | <109 |

к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния СМА не может эффективно использоваться в предикции послеоперационных цере­бральных инфарктов (AUC=0,606; p=0,309).



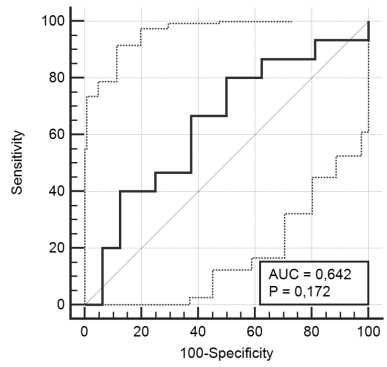
**Рис. 2. ROC-кривая диагностической эффективности послеоперационного показателя линейной скорости кровотока по ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния СМА в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

**Таблица 2**

**Показатели ROC-анализа послеоперационной линейной скорости кровотока по ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния СМА в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметр** | **Значение** |
| Размер группы (n) | 31 |
| AUC | 0,606 |
| Стандартная ошибка | 0,105 |
| 95% доверительный интервал | 0,415-0,776 |
| Уровень значимости (p) | 0,309 |
| Чувствительность (%) | 86,67 |
| Специфичность (%) | 37,50 |
| Пороговое значение | <175 |

Результаты ROC-анализа диагностической эффективности ИЛ с ипсилате­ральной стороны к преимущественному объему субарахноидального крово­излияния представлены на рис. 3, 4 и в табл. 3, 4.



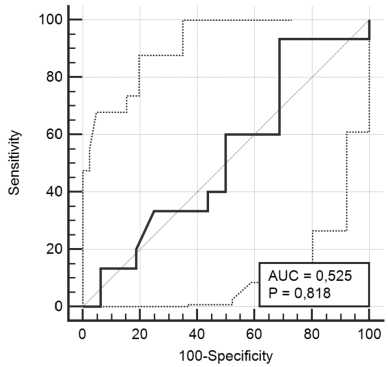
**Рис. 3. ROC-кривая диагностической эффективности дооперационного показателя ИЛ ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния стороны в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

**Таблица 3**

**Показатели ROC-анализа дооперационного показателя ИЛ ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния стороны в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметр** | **Значение** |
| Размер группы (n) | 31 |
| AUC | 0,642 |
| Стандартная ошибка | 0,104 |
| 95% доверительный интервал | 0,450-0,805 |
| Уровень значимости (p) | 0,17 |

Полученные данные ROC-анализа свидетельствуют о том, что доопераци- онный показатель ИЛ ипсилатеральной к преимущественному объему суб­арахноидального кровоизлияния СМА не может эффективно использовать­ся в предикции послеоперационных церебральных инфарктов (AUC=0,642; p=0,17).



**Рис. 4. ROC-кривая диагностической эффективности послеоперационного показателя ИЛ ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния стороны в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

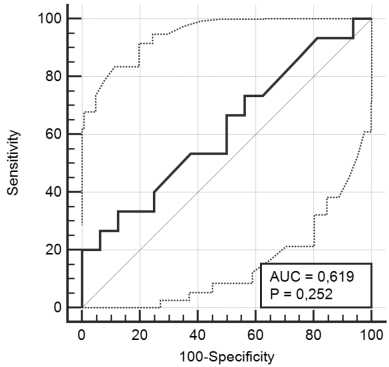
**Таблица 4**

**Показатели ROC-анализа послеоперационного показателя ИЛ ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния стороны в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметр** | **Значение** |
| Размер группы (n) | 31 |
| AUC | 0,525 |
| Стандартная ошибка | 0,109 |
| 95% доверительный интервал | 0,339-0,706 |
| Уровень значимости (p) | 0,82 |

Полученные данные ROC-анализа свидетельствуют о том, что послеопера­ционный показатель ИЛ ипсилатеральной к преимущественному объему суб­арахноидального кровоизлияния СМА не может эффективно использовать­ся в предикции послеоперационных церебральных инфарктов (AUC=0,525; p=0,82).

Результаты ROC-анализа диагностической эффективности определения ЕТ-1 в сыворотке представлены на рис. 5, 6 и табл. 5, 6.



**Рис. 5. ROC-кривая диагностической эффективности дооперационного содержания ЕТ-1 в сыворотке в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

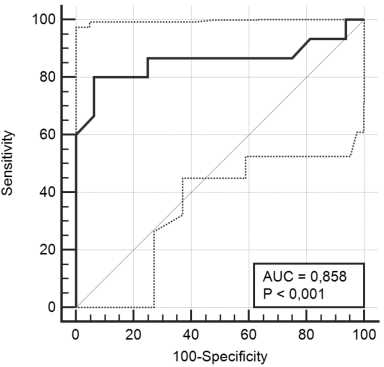
**Таблица 5**

**Показатели ROC-анализа дооперационного содержания ЕТ-1 в сыворотке крови в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметр** | **Значение** |
| Размер группы (n) | 31 |
| AUC | 0,619 |
| Стандартная ошибка | 0,104 |
| 95% доверительный интервал | 0,428-0,786 |
| Уровень значимости (p) | 0,25 |

Полученные данные ROC-анализа свидетельствуют о том, что доопераци- онный уровень ЕТ-1 в сыворотке крови не может эффективно использовать­ся в предикции послеоперационных церебральных инфарктов (AUC=0,619; p=0,25).

Данные ROC-анализа свидетельствуют о том, что послеоперационное со­держание ЕТ-1 в сыворотке крови является высокоэффективным диагностиче­ским методом (AUC=0,858; p<0,0001). Данный метод при превышении порого­вого значения 3,29 пг/мл с чувствительностью 80,0% и специфичностью 93,7%



**Рис. 6. ROC-кривая диагностической эффективности послеоперационного содержания ЕТ-1 в сыворотке в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

**Таблица 6**

**Показатели ROC-анализа послеоперационного содержания ЕТ-1 в сыворотке крови в диагностике послеоперационного инфаркта головного мозга**

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметр** | **Значение** |
| Размер группы (n) | 31 |
| AUC | 0,858 |
| Стандартная ошибка | 0,08 |
| 95% доверительный интервал | 0,686-0,957 |
| Уровень значимости (p) | <0,0001 |
| Чувствительность (%) | 80,0 |
| Специфичность (%) | 93,75 |
| Пороговое значение | >3,29 |

позволяет прогнозировать развитие послеоперационного инфаркта головно­го мозга. Эффективность данного метода (AUC=0,858) выше, чем у метода пре­дикции, основанного на определении линейной скорости кровотока по СМА, ипсилатеральной к преимущественному объему кровоизлияния (AUC=0,702).

Заключение

Вышеперечисленные выводы свидетельствуют от том, что для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с разорвавшимися анев­ризмами сосудов головного мозга в дополнение к описанным в клиническом протоколе методам диагностики должен применяться метод прогнозиро­вания развития неблагоприятных ишемических осложнений. В качестве ос­новного метода рекомендуется применять определение концентрации ЕТ-1 в сыворотке крови пациентов в первые сутки после проведения микрохирурги­ческого клипирования аневризмы методом ИФА. При отсутствии технической возможности проведения вышеуказанного метода прогнозирования должен быть использован метод, основанный на оценке дооперационного показате­ля линейной скорости кровотока по ипсилатеральной к преимущественному объему субарахноидального кровоизлияния СМА.

**Выводы**

1. Прогностическая эффективность определения сывороточной концентра­ции ЕТ-1 в раннем послеоперационном периоде (1-е сутки) в отношении развития послеоперационных инфарктов головного мозга у пациентов с разорвавшимися аневризмами сосудов головного мозга выше, чем у по­казателей линейной скорости кровотока по СМА, ипсилатеральной к пре­имущественному объему САК, и у индекса Линдегарда.
2. Определение содержания ЕТ-1 в сыворотке крови при превышении зна­чения 3,29 пг/мл с чувствительностью 80,0% и специфичностью 93,7% диагностирует послеоперационный инфаркт головного мозга в течение 6 месяцев после операции.
3. Определение дооперационного показателя линейной скорости кровото­ка по СМА, ипсилатеральной к преимущественному объему субарахно­идального кровоизлияния, по данным ТКДС при превышении значения 109 см/с с чувствительностью 73,33% и специфичностью 68,7% прогнози­рует развитие послеоперационного инфаркта головного мозга в течение 6 месяцев после операции.

**Литература**

1. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage / R. W. Crowley [et al.] // Stroke. - 2011. - Vol. 42, № 4. - P. 919-923.
2. Cerebral infarction associated with acute subarachnoid hemorrhage / J. M. Schmidt [et al.] // Neurocrit Care. - 2007. - Vol. 7, № 1. - P. 10-17.
3. Early identification of individuals at high risk for cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the BEHAVIOR score / R. Jabbarli [et al.] // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. - 2015. - Vol. 35, № 10. - P. 1587-1592.
4. Early ischemic lesion on computed tomography: predictor of poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. Siironen [et al.] // J.Neurosurg.-2007.-Vol. 107, № 6.-P. 1074-1079.
5. Effect of endothelin receptor antagonists on clinically relevant outcomes after experimental subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta­analysis / K. G. Laban [et al.] // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. - 2015. - Vol. 35, № 7. - P. 1085-1089.
6. Zimmermann, M. Endothelin in cerebral vasospasm. Clinical and experimental results / M. Zimmermann // J. Neurosurg. Sci. - 1997. - Vol. 41, № 2. - P. 139-1351.
7. Endothelin-1 expression and alterations of cerebral microcirculation after experimental subarachnoid hemorrhage / Q. Lei [et al.] // Neuroradiology. - 2015. - Vol. 57, № 1. - P. 63-70.
8. High-dose bosentan in the prevention and treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: an open-label feasibility study / R. G. Nogueira [et al.] // Neurocrit. Care. - 2007. - Vol. 7, № 3. - P. 194-202.
9. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. A. Rabinstein [et al.] // Stroke. - 2004. - Vol. 35, № 8. - P.1862-1866.
10. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. Fergusen, R. L. Macdonald // Neurosurgery. - 2007. - Vol. 60. - P. 658-667.
11. Procedural predictors of delayed cerebral infarction after intra-arterial vasodilator infusion for vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / G. Hwang [et al.] // Acta. Neurochir. (Wien). - 2010. - Vol. 152, № 9. - P. 1503-1510.
12. Risk factors for ischemic lesions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. Juvela [et al.] // J. Neurosurg. - 2005. - Vol. 102, № 2. - P. 194-201.
13. Risk stratification for the in-hospital mortality in subarachnoid hemorrhage: the HAIR score / V. H. Lee [et al.] // Neurocrit. Care. - 2014. - Vol. 21, № 1. - P. 14-19.
14. Role of Cyclooxygenase-2 in Relation to Nitric Oxide and Endothelin-1 on Pathogenesis of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage in Rabbit / A. Munakata [et al.] // Transl. Stroke Res. - 2016. - Vol. 7, № 3. - P. 220-227.
15. Анатомо-морфологические и патобиохимические предпосылки разви­тия симптомотической эпилепсии при цереброваскулярной патологии / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Евро­па. - 2016. - Т. 6, № 3. - С. 443-445.
16. Метаболические маркеры и предикторы риска развития эпилептических приступов при артериальных аневризмах / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсаков: матер. XI Всерос. съезда и IV конгресса Нац. ассоциации по борьбе с инсультами. - 2019. - С.137.
17. Особенности патобиохимческих нарушений у пациентов с разорвавши­мися аневризмами головного мозга и эпилептическими приступами / И. Д. Пашковская [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Евро­па. - 2018. - Т. 8, № 1. - С. 60-69.
18. Особенности свободно-радикальных и воспалительных нарушений при разрыве артериальных аневризм головного мозга / И. Д. Пашковская, Т. А. Новицкая, Н. И. Нечипуренко // Кислород и свободные радикалы: сб. матер. междунар. науч.-практ. конф [Эл. ресурс]. - 2018. - С. 148-150.
19. Показатели про-, антиоксидантной системы и системного воспаления у пациентов с аневризматическими внутричерепными кровоизлияниями / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Актуальные проблемы неврологии и нейрохи­рургии: сб. науч. трудов. - 2019. - № 22. - С. 81-90.
20. Роль нарушений кислородозависимых процессов в развитии вазоген­ного спазма при нетравматических внутричерепных кровоизлияниях / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Актуальные вопросы физиологии: сб. матер. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвященной 60-летию ГрГМУ. - 2019. - С. 181-184.
21. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А. В. Шабров [и др.] // Рацио­нальная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - Т. 2, № 6. - С. 733-742.

УДК 616.853::616-089

Ставбуник С.В., Куликова С.Л., Талабаев М.В.

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

Stavbunik S., Kulikova S., Talabaev M.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Отмена антиэпилептических лекарственных средств у детей после хирургического лечения эпилепсии: обзор литературы

Withdrawal of Antiepileptic Drugs in Children after Surgical Treatment of Epilepsy: a Literature Review

Резюме

Эпилепсия - одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Несмотря на наличие большого количества противосудорожных препаратов, особенно актуальным остается вопрос лечения фармакорези­стентной эпилепсии. Хирургический метод лечения - один из основных спо­собов достижения полного контроля над приступами. Как никогда актуальны вопросы отмены антиэпилептических препаратов после оперативного лече­ния. Через какое время благоприятнее начинать отмену противосудорожной терапии? Какие факторы влияют на отмену терапии? Нет единого мнения по данным вопросам. Мы провели обзор наиболее значимых и интересных, на наш взгляд, статей, связанных с данной проблемой. Большинство экспертов начинают отмену терапии не ранее чем через год. Удачная отмена зависит от локализации структурного дефекта, полноты резекции, эпилептиформной ак­тивности в послеоперационном периоде. Как правило, вариации отмены ан- тиконвульсантной терапии не влияют на отдаленный исход или излечение, но при ранней отмене терапии (6 мес.) и возникновении приступов возможной причиной является неполное оперативное лечение. Ранняя отмена АЭП по­зволяет выявить детей, которые нуждаются в постоянном медикаментозном лечении, и детей, у которых отсутствует необходимость приема антиконвуль­сантов в дальнейшем.

**Ключевые слова:** фармакорезистентная эпилепсия, оперативное лечение, противосудорожная терапия.

Abstract

Epilepsy is one of the most common diseases of the nervous system. Despite the presence of a large number of anticonvulsants, the treatment of drug-resistant epilepsy remains particularly relevant. Surgical treatment is one of the main ways to achieve complete control over seizures. More than ever, the issues of antiepileptic drug withdrawal after surgical treatment are relevant. After what time do it more favorable to start the withdrawal of anticonvulsant therapy? What do factors influence the withdrawal of therapy? There isn’t any consensus on this issue. In this article, we examined the significant and most interesting in our opinion reviews of articles related to this issue. Most experts begin discontinuing therapy no earlier than a year later. Successful withdrawal depends on the localization of the structural defect, the completeness of the resection, and epileptiform activity in the postoperative period. As a rule, variations in the withdrawal of anticonvulsant therapy don’t affect the long-term outcome or cure, but with early withdrawal of therapy (6 months) and the occurrence of seizures, a possible reason is incomplete surgical treatment. Early withdrawal of AEDs allows to identify children which need constant medical treatment and children which don’t need to take anticonvulsants in the future.

**Keywords:** drug-resistant epilepsy, surgery treatment, antiepileptic drug.

Актуальность

Эпилепсия остается самым распространенным заболеванием нервной си­стемы у детей и взрослых. Несмотря на создание нового поколения антиэпи- лептических лекарственных средств (АЭС), проблемы, связанные с лечением заболевания, сохраняются. В 30-40% случаев пациенты остаются резистент­ными к медикаментозной терапии. Под фармакорезистентной (ФРЭ) понима­ют эпилепсию, когда невозможно достичь устойчивого отсутствия эпилепти­ческих приступов при использовании двух хорошо переносимых, правиль­но подобранных в адекватных дозах АЭС в монотерапии или в комбинации [1-3], также сюда относятся эпилептические энцефалопатии младенческого и детского возраста, при которых хирургическое лечение может быть при­менимо без подтверждения фармакорезистентности. Во многих случаях ФРЭ хирургический метод является наиболее эффективным способом достижения контроля над приступами. Оперативное лечение может привести как к замет­ному сокращению числа припадков, так и к полному избавлению от них. Ран­нее хирургическое лечение улучшает качество жизни и когнитивные функции у маленьких пациентов [4, 5].

Хотя хирургия ФРЭ является признанным методом лечения уже на про­тяжении нескольких десятилетий, отмена АЭС после успешной операции по-прежнему остается одной из самых сложных и нерешенных проблем. Дей­ствительно, до настоящего времени не проводилось каких-либо систематиче­ских контролируемых исследований, нет и единого мнения или стандартизи­рованных принципов, касающихся политики послеоперационного прекраще­ния приема антиконвульсантов [6-8]. Некоторые эпилептологи стараются от­менять антиэпилептическую терапию в более ранние сроки после операции с целью уменьшения влияния лекарственных средств на развитие ребенка и его когнитивные функции [9, 10].

Для оценки исходов хирургического лечения ФРЭ применяется шкала J. Engel (1993), согласно которой выделяют 4 класса:

**I класс.** Отсутствие приступов, отрицательно влияющих на качество жизни:

I A. Полное отсутствие приступов.

I B. Сохранение после операции только нетяжелых фокальных приступов.

I C. После операции возникали эпилептические приступы в небольшом количестве, снижающие качество жизни, но отсутствие таких приступов в те­чение, по крайней мере, 2 лет.

I D. Генерализованные приступы возникают только при отмене АЭС.

**II класс.** Редкие приступы, нарушающие качество жизни:

II A. Полное отсутствие приступов, нарушающих качество жизни после операции, но наличие редких приступов на момент оценки.

II B. Редкие приступы, нарушающие качество жизни.

II C. Непосредственно после операции эпилептические приступы, снижа­ющие качество жизни, были более частыми, но в дальнейшем сохраняются только редкие приступы в течение, по крайней мере, 2 лет.

II D. Приступы, проявляющиеся только во время сна.

**III класс.** Существенное улучшение:

III A. Существенное снижение частоты приступов.

III B. Отсутствие приступов, влияющих на качество жизни в течение не ме­нее 2 лет после операции, но их рецидив на момент обследования.

**IV класс.** Несущественное улучшение:

IV A. Снижение частоты без улучшения качества жизни.

IV B. Отсутствие динамики.

IV C. Учащение приступов.

Отмена АЭС после хирургического лечения ФРЭ возможна только при полном контроле над приступами (Engel, I класс) [4, 11]. Имеются как ретро­спективные исследования по вопросам, связанным с отменой противосудо­рожной терапии [12-18], так и проспективные [19-20].

Целью данного обзора является анализ литературных данных о подходах к отмене АЭС, вероятности рецидива приступов после проведенного хирур­гического лечения ФРЭ.

На сегодняшний день существует два диаметрально противоположных мнения. Одни специалисты считают, что ранняя отмена АЭС может устранить побочные эффекты и улучшить качество жизни пациента, в то же время другие полагают, что продолжение приема антиконвульсантов уменьшает риск воз­никновения приступов и их неблагоприятных последствий.

Одно из крупнейших ретроспективных мультицентровых исследований «TimeToStop» было проведено в Европе. Включены 766 пациентов в возрас­те до 18 лет из 15 европейских центров, перенесших операцию по поводу ФРЭ в период с 2000 по 2008 год. Авторы данного исследования Boshuisen K., Arzimanoglou A., Cross J.H. et al. предположили, что ранняя отмена АЭС не влияет на отдаленный исход эпилепсии, но позволяет выявить неполноту хи­рургического лечения раньше в сравнении с поздней отменой. Средний срок наблюдения за пациентами после оперативного лечения был 61,6 месяцев, с момента начала отмены противосудорожной терапии - 44,3 месяца и 41,6 ме­сяцев после полной отмены терапии. Средний срок начала отмены противо­судорожной терапии составил 12,5 месяцев (у 95%), а средний срок полной отмены антиконвульсантов - 28,8 месяцев (у 95%).

В начале исследования АЭС удалось отменить 444 (58%) пациентам из 766. У 322 (42%) пациентов не удалось отменить АЭС ввиду разных причин, ос­новной из которых было наличие приступов. У 34 детей приступы вернулись после отмены терапии. В дальнейшем была повторная попытка отмены АЭС у 34 пациентов, которым не удалось это сделать ранее. В конце исследования без антиэпилептических препаратов находились 411 (53,6%) детей, 349 (45,6%) пациентов продолжали прием АЭС, о 6 (0,8%) пациентах информация неиз­вестна.

За весь период болезни дети получали от 1 до 8 антиконвульсантов. Не­посредственно перед оперативным лечением: два пациента использовали 5 АЭС, 21 - 4 АЭС, 112 - 3 АЭС, 305 - 2 АЭС, 313 - одно и семь уже не принимали антиконвульсантов. У 6 пациентов количество антиэпилептических средств перед хирургическим лечением осталось неизвестным. Чаще всего первыми отменяли следующие АЭС: примидон (у 8 из 9 пациентов; 89%), вигабатрин (у 34 из 47 пациентов; 72%) и фенитоин (у 24 из 37 пациентов; 65%).

Наличие опухолей, энцефалита Расмуссена, гемисферэктомии или полной резекции анатомического поражения любого происхождения увеличивало шанс достижения полной отмены антиконвульсантов, в то время как высокое количество АЭС, применяемых пациентом, повторное оперативное вмеша­тельство и наличие эпилептиформной активности по данным послеопераци­онной ЭЭГ его уменьшали.

Отдельно была изучена связь между временем отмены АЭС и исходами для следующих групп пациентов: мультифокальное поражение по данным

МРТ, гемисферэктомия, предыдущее оперативное лечение, неполная резек­ция патологического очага. Единственное существенное влияние временных интервалов на исход судорог было отмечено у детей, перенесших гемисфе­рэктомию. В данной группе чем позже начиналась отмена АЭС, тем ниже была вероятность достижения 1-го класса Энгеля, что является очень интересным наблюдением. В других группах пациентов (с мультифокальным поражением, повторными операциями, послеоперационной эпилептиформной активно­стью и неполной резекцией) при ранней отмене АЭС не было корреляции с долгосрочным исходом по приступам.

Авторы пришли к выводу, что ранняя отмена АЭС не влияет на отдаленный исход или излечение. Возникновение приступов указывает на возможное не­полное удаление структурного дефекта, в том числе с противоположной сто­роны. Также ранняя отмена АЭС позволяет выявить детей, которые нуждаются в постоянном медикаментозном лечении, и отсутствие необходимости при­ема антиконвульсантов у других пациентов. Авторы также указали на необ­ходимость проведения проспективного рандомизированного исследования для изучения возможного улучшения когнитивных функций и подтверждения безопасности ранней отмены АЭС после оперативного лечения эпилепсии у детей [21].

Следующее ретроспективное исследование было проведено в Канаде сре­ди пациентов, перенесших оперативное лечение в 1988-2000 гг. Возрастной диапазон составлял от 6 месяцев до 18 лет. В исследование были включены 80 пациентов, которым проводились височная лобэктомия (40 пациентам) и экстратемпоральные резекции (40 пациентам). Время наблюдения варьиро­вало от 1 года до 12 лет (в среднем 6,9 лет для пациентов, которым была вы­полнена височная лобэктомия, и 6,2 года для пациентов с резекцией других отделов мозга). Продолжительность эпилепсии до хирургического лечения составляла от 3 месяцев до 15 лет.

У 35 пациентов (44%) с отсутствием приступов на протяжении 1 года, с нормальной послеоперационной ЭЭГ приступы возобновились после отме­ны терапии, и им повторно были назначены антиэпилептические лекарствен­ные средства. Частота рецидивов различалась в зависимости от локализации фокуса эпиактивности. Так, в группе пациентов с темпоральной патологией у 27 детей (67,5%) удалось отменить противосудорожную терапию. В группе экстратемпоральной патологии отменить антиэпилептическую терапию стало возможным у 18 (45%) пациентов из 40. Пациенты, у которых после отмены АЭС возникали приступы, вновь возвращались к АЭС. У всех, кроме двух паци­ентов, приступы контролировались [22, 23].

Данное исследование показало, что хирургические успехи значительно выше в педиатрической группе пациентов, которым выполнялась височная лобэктомия, так как имеющаяся патология чаще ограничена одной долей (объемные образования, врожденные пороки развития) [24], а также потому, что при стандартной височной лобэктомии все патологические и окружаю­щие нормальные ткани височной доли резецируют. При экстратемпоральной локализации и соответствующей хирургии успех ниже из-за характера патоло­гии, более частой встречаемости кортикальных дисплазий с нечеткими грани­цами и их сочетаний с опухолями, с невозможностью ее полностью устранить в лобных, теменных и затылочных долях [22, 23].

Авторы пришли к выводу, что многим детям, которым было выполнено оперативное лечение по поводу фармакорезистентной эпилепсии, могут быть успешно отменены противоэпилептические препараты. Авторы данно­го исследования рекомендуют начинать отмену противосудорожной терапии пациентам, которые не имеют приступов в течение, по крайней мере, 1 года после хирургического лечения и у которых по данным ЭЭГ нет эпилептиче­ской активности [23].

Mathern et al. [25] рассмотрели свой опыт использования АЭС после хи­рургии эпилепсии у детей. В исследовании изучалась частота приступов в до- и послеоперационном периоде, а также применение АЭС у детей с сим­птоматическими припадками вследствие кортикальной дисплазии экстратем- поральной локализации (n=64), патологии головного мозга иного характера (ишемия, инфекция; n=71) в сравнении с детьми старшего возраста с патоло­гией височной доли (n=31). Авторами получены следующие результаты: по сравнению с дооперационным периодом частота послеоперационных при­ступов была достоверно (p<0,002) снижена у пациентов во всех трех группах наблюдения, и не было различий между тремя группами от 6 до 24 месяцев после операции (р>0,12). Спустя 5 лет после операции частота приступов была выше у пациентов с кортикальной дисплазией экстратемпоральной ло­кализации по сравнению с темпоральной патологией (р=0,009). По сравнению с дооперационным периодом количество АЭС уменьшилось после операции во всех трех группах (p<0,002) и положительно коррелировало с частотой приступов (р=0,0001). Было сделано заключение: результат хирургического лечения пациентов раннего детского возраста с резистентными судорожны­ми приступами с диагнозом кортикальной дисплазии и патологии головного мозга иной этиологии (ишемия, инфекция) по исходу приступов и дальнейше­му использованию противосудорожной терапии сопоставим с результатами у пациентов с темпоральной патологией на протяжении менее чем 2 лет после хирургического лечения. Через 5 лет после операции у пациентов группы кор­тикальной дисплазии результаты были лучше, чем до операции, но хуже, чем у пациентов темпоральной группы. Эти выводы поддерживают идею о том, что раннее оперативное вмешательство может уменьшить вероятность развития прогрессирующей энцефалопатии и увеличивает шансы на лучшее когнитив­ное развитие детей.

Интересным представляется и проведенное крупное исследование в Ка­наде: были опрошены врачи-эпилептологи. Цель исследования - выявить тактику в отношении отмены АЭС после успешной операции при фармако­резистентной эпилепсии [26]. Опрос был проведен среди детских и взрослых эпилептологов по всей Канаде. Изучались сроки отмены, скорость отмены и факторы, влияющие на решение начать отмену противосудорожной терапии после успешного хирургического лечения.

66 из 82 (80,5%) эпилептологов прошли анкетирование. Заполненные 6 анкет не соответствовали требованиям. Из 60 врачей 26 (43%) были детски­ми эпилептологами, 32 (53%) - взрослыми и двое (4%) наблюдали и взрослых, и детей. Успешное хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии было определено как отсутствие приступов в послеоперационном периоде.

Сроки отмены антиконвульсантов у пациентов, принимающих два и более АЭС, отличались разнообразием. Из 58 респондентов 6 ответили (10%), что бу­дут отменять антиконвульсанты до 6 месяцев, 12 (21%) - от 6 до 11 месяцев, 29 (50%) - через 1 год, 7 (12%) - в течение 2 лет, два (3%) - через 2 года, и двое (3%) не дали ответа [26, 27]. Были указаны следующие факторы, влияющие на решение об отмене АЭС: желание пациента (78%), отсутствие эпиактивности по данным ЭЭГ (71%), мезиальный височный склероз по данным гистологии (70%), мезиальный височный склероз на дооперационной МРТ (63%). Наибо­лее частыми факторами против отмены АЭС были: рецидив судорог после вы­писки (81%), ЭЭГ с генерализованной эпилептиформной активностью (78%), стойкие изолированные ауры (78%), дооперационные мультифокальные, дву­сторонние или диффузные нарушения ЭЭГ (78%) и очаговая эпилептиформная активность в послеоперационной ЭЭГ (65%).

В случае, когда пациент принимал только одно АЭС, были предпочтитель­ны следующие сроки отмены: из 59 респондентов 2 (3,4%) начали бы отмену через 6-11 месяцев после хирургического вмешательства, 16 (27,1%) - через 1 год, 18 (30,5%) - в течение 2 лет и 14 (23,7%) - через 2 года. Четыре врача (6,8%) не высказали мнений и 5 (8,5%) никогда не рекомендуют снижение АЭС после операции. Наиболее важные факторы, способствующие отмене анти- конвульсантной терапии: желание пациентов отменить АЭС (82%), мезиальный височный склероз по данным гистологии (77%), односторонний мезиальный височный склероз по данным дооперационной МРТ (77%) и нормальная ЭЭГ (67%). Главными факторами против отмены АЭС в этом случае были: генерали­зованная (84%) или фокальная (81%) эпилептиформная активность по данным ЭЭГ, любые судороги после операции (77%), дооперационные мультифокаль­ные, билатеральные или диффузные нарушения по данным ЭЭГ (77%), стойкие изолированные ауры (74%) и желание возобновить вождение (65%) [26].

Еще одно ретроспективное исследование было проведено в Националь­ном детском университетском госпитале г. Сеула (Корея). В этом исследовании изучались частота и факторы рецидивов эпилепсии после отмены противосу­дорожной терапии у детей, перенесших оперативное лечение ФРЭ вследствие фокальной кортикальной дисплазии. Ретроспективно были проанализирова­ны истории 70 детей и подростков (37 мальчиков и 33 девочки) с ФКД (типы I, II и IIIa), которым было выполнено оперативное вмешательство между 2004 и 2015 г., срок наблюдения составил не менее 2 лет после операции. Для фор­мирования однородной когорты исключили пациентов, у которых эпилепсия была следствием объемных образований, пороков развития сосудов, инфек­ций и ишемических изменений головного мозга. Пациенты, перенесшие функ­циональную гемисферэктомию или каллозотомию, также были исключены. Возраст начала эпилепсии в изучаемой группе составил 4,91±3,66 года, про­должительность эпилепсии - 5,27±3,82 года, а продолжительность наблюде­ния после операции - 5,45±2,77 года. Пациенты принимали в среднем 2,5 АЭС. У всех пациентов, кроме 6, была выполнена резекция, ограниченная одной до­лей: височной - 36, лобной - 19, теменной - 5 и затылочной - 4. 45 пациентам (64,3%) была выполнена тотальная резекция.

В послеоперационном периоде беседа проводилась лично с каждым пациентом и их родителями. Припадки после хирургического лечения в те­чение первых 2 недель не рассматривались как часть рецидива. Отсутствие приступов на протяжении как минимум 6 месяцев являлось поводом обсу­дить возможность отмены антиконвульсантов. Решение о прекращении АЭС всегда принималось только после обсуждения и только с согласия родителей пациентов. Сроки отмены и темпы снижения антиэпилептической терапии определялись индивидуально. Дозу постепенно уменьшали каждые 2-3 ме­сяца. Была предпринята попытка отмены АЭС у 40 пациентов, остальные 30 продолжали получать лекарства в течение всего периода наблюдения, так как у них не было ремиссии. Один из 30 пациентов не имел приступов в те­чение 4 лет после операции, но решил принимать и далее противосудорож­ную терапию из-за страха рецидива. Среднее время начала отмены составило 10,8 месяцев после операции. Из 40 пациентов у 14 (35%) возник рецидив су­дорог во время снижения АЭС или после полной отмены антиконвульсантов. Половина пациентов, перенесших рецидив судорог, достигла ремиссии после восстановления приема противосудорожной терапии. Установлено, что непол­ная резекция (р=0,004) и эпиактивность на послеоперационной ЭЭГ (р=0,025) были важными предикторами повторного приступа после отмены АЭС. В ито­ге при средней продолжительности наблюдения в 4,5 года после операции 34 пациента (48,6% от всей когорты) не имели судорог (как с антиконвульсан­тами, так и без них). Авторы пришли к выводу, что дети с неполной резекцией и эпиактивностью в послеоперационном периоде по данным ЭЭГ имеют высо­кий риск рецидива судорог после отмены противосудорожной терапии [28, 29].

**Заключение**

Данные литературы свидетельствуют об отсутствии единых подходов к отмене АЭС. Большинство экспертов рекомендуют начинать отмену не ранее чем через год после оперативного лечения при условии отсутствия эпилеп­тических приступов, эпилептиформной активности в послеоперационном периоде, полной резекции патологического очага. Вместе с тем результаты, представленные в исследовании «TimeToStop», об отсутствии связи между ранней отменой АЭС и долгосрочными исходами, негативном влиянии АЭС на когнитивные функции ребенка позволяют начинать снижение антиконвуль­сантов и в более ранние сроки. Прогностически неблагоприятными фактора­ми развития рецидивов, по мнению большинства исследователей, являются экстратемпоральная локализация структурного дефекта, наличие эпилепти­формной активности в послеоперационном периоде, повторное хирургиче­ское вмешательство.

**Литература**

1. Epilepsiya. Klinicheskoye rukovodstvo [Epilepsy. Clinical guidance] / T. R. Broun, L. Gregori, G. L. Kholms. - Moscow: Izdatel’stvo BINOM, 2014.
2. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan [et al.] // Epilepsia. - 2010. - Vol. 51, iss 6. - P. 1069-1077.
3. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery: Who and when? / J. F. Tellez-Zenteno, L. Hernandez-Ronquillo, F. Moien-Afshari // Epileptic disord. - 2010. - Vol. 14, iss 4. - P. 363-370.
4. Surgery for childhood epilepsy / S. Jayalakshm [et al.] // Ann Indian Acad Neurol. - 2014. - Vol. 17, iss. 1. - P. 69-79.
5. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy / M. J. Brodie [et al.] // Neurology. - 2012. - Vol. 78, iss. 20. - P. 1548-1554.
6. Электронный ресурс: [https://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and- epilepsy/surgery](https://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/surgery).
7. Zaccara, G., Schmidt, D. Antiepileptic Drugs in Clinical Development: Differentiate or Die? / G. Zaccara, D. Schmidt // Curr. Pharm. Des. - 2017. - Vol. 23, iss. 37. - P. 5749-5759.
8. Malmgren, K., Edelvik, A. Long-term outcomes of surgical treatment for epilepsy in adults with regard to seizures, antiepileptic drug treatment and employment / K. Malmgren, A. Edelvik // Seizure. - 2017. - Vol. 44, iss. 1. - P. 217-224.
9. Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern? / M. J. Brodie [et al.] *//* Epilepsia. - 2013. - Vol. 54, iss. 1. - P. 11-27.
10. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients following epilepsy surgery: a review of current clinical experience / D. Schmidt, C. Baumgartner, W. Loscher // Epilepsia. - 2004. - Vol. 45, iss. 2. - P. 179-86.
11. Engel, Jr J. Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd Ed. / Jr J. Engel. - New York: Raven Press, 1993. - 786 p.
12. Discontinuation of antiepileptic drugs after pediatric epilepsy surgery / D. B. Sinclair [et al.] // Pediatr Neurol. - 2007. - Vol. 37, iss. 3. - P. 200-202.
13. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery / Y. Schiller [et al.] // Neurology. - 2000. - Vol. 54, iss. 2. - P. 346-349.
14. Discontinuation of medications after successful epilepsy surgery in children / D. K. Lachhwani [et al.] // Pediatr Neurol. - 2008. - Vol. 38, iss. 5. - P. 340-344.
15. Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy / Y. D. Kim [et al.] // Epilepsia. - 2005. - Vol. 46, iss. 2. - P. 251-257.
16. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy / P. Camfield, C. Camfield // Neurology. - 2005. - Vol. 64, iss. 6. - P. 973-975.
17. Factors related to successful antiepileptic drug withdrawal after anterior temporal lobectomy for medial temporal lobe epilepsy / S. Y. Lee [et al.] // Seizure. - 2008. - Vol.17, iss. 1. - P. 11-18.
18. Withdrawal of antiepileptic drugs after neocortical epilepsy surgery / K. I. Park [et al.] // Ann Neurol. - 2010. - Vol. 67, iss 2. - P. 230-238.
19. Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Reduction of AEDs in postsurgical patients who attain remission / A. T. Berg [et al.] // Epilepsia. - 2006. - Vol. 47, iss. 1. - P. 64-71.
20. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? / C. Rathore [et al.] // Epilepsia. - 2011. - Vol. 52, iss. 3. - P. 627-635.
21. Timing of Antiepileptic Drug Withdrawal and Long-Term Seizure Outcome After Paediatric Epilepsy Surgery (TimeToStop): A Retrospective Observational Study. TimeToStop Study Group / K. Boshuisen [et al.] // Lancet Neurol. - 2012. - Vol.11, iss. 9. - P. 784-791.
22. Discontinuation of Antiepileptic Drugs after Pediatric Epilepsy Surgery / D. B. Sinclair [et al.] // Pediatr Neurol. - 2007. - Vol. 37, iss. 3. - P. 200-202.
23. Pediatric epilepsy surgery at University of Alberta: 1988-2000 / D. B. Sinclair [et al.] // Pediatric Neurol. - 2003. - Vol. 29, iss. 4. - P. 302-311.
24. Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy / Y. D. Kim [et al.] // Epilepsia. - 2005. - Vol. 46, iss. 2. - P. 251-257.
25. Postoperative drug use in pediatric epilepsy surgery patients: the UCLA experience, 1986-1997 / G. Mathern [et al.] // Epilepsia. - 1999. - Vol. 40, iss. 12. - P. 1740-1749.
26. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. A Canadian survey / J. F. Tellez-Zenteno [et al.] // Epilepsy Res. - 2012. - Vol. 102, iss. 1-2. - P. 23-33.
27. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery: Who and when? / J. F. Tellez-Zenteno [et al.] // Epileptic disord. - 2012. - Vol. 14, iss. 4. - P. 363-370.
28. Antiepileptic Drug Withdrawal after Surgery in Children with Focal Cortical Dysplasia: Seizure Recurrence and Its Predictors / A. Ch. Sun [et al.] // J. Clin. Neurol. - 2019. - Vol. 15, iss. 1. - P. 84-89.
29. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery / Y. Schiller [et al.] // Neurology. - 2000. - Vol. 54, iss. 2. - P. 346-349.

УДК 616-005.8

Левшук О.Н.1, Куликова С.Л.1, Лихачев С.А.1, Дмитриев В.В.2

1. спубликанский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
2. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Levshuk O.1, Kulikova S.1, Likhachev S.1, Dmitriev V.2

1. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
2. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Редкая причина инфаркта мозга у ребенка - малая травма головы

A Rare Cause of a Child’s Ischemic Stroke is a Minor Head Injury

Резюме

В статье представлено собственное клиническое наблюдение пациента с легкой травмой головы, явившейся причиной инфаркта мозга (ИМ) в об­ласти базальных ядер, а также данные некоторых пациентов из проанали­зированных нами статей. Рассмотрены клинические особенности, прогноз и лечение заболевания. Ни у одного из пациентов не было признаков рас­слоения артерий или каких-либо других факторов риска инсульта. У всех пациентов отмечено полное восстановление неврологического дефицита. Возможные механизмы включают механическое нарушение кровотока в перфорирующих ветвях средней мозговой артерии, травму интимы и по­следующий тромбоз или артериальный спазм, вызванный травмой. Спе­цифическая восприимчивость у заболевших детей остается невыясненной; могут быть задействованы как генетические факторы, так и факторы окру­жающей среды.

**Ключевые слова:** малая травма головы, инфаркт мозга, дети.

Abstract

The article presents our own clinical observation of a patient with a mild head injury, which was the cause of a ischemic stroke (IS) in the area of the basal nuclei, as well as data from some patients from the articles analyzed by us. The clinical features, prognosis and treatment of the disease are considered. None of the patients showed signs of arterial dissection or any other risk factors for stroke. All patients showed complete recovery of neurological deficits. Possible mechanisms include mechanical disruption of blood flow in the perforating branches of the middle cerebral artery, intimal trauma, and subsequent thrombosis or arterial spasm caused by the injury. The specific susceptibility of affected children remains unclear; both genetic and environmental factors may be involved.

**Keywords:** minor head injury, ischemic stroke, children.

Введение

В детской популяции инфаркт мозга составляет от 55 до 70% от общего числа всех типов инсультов [1, 2], частота его развития варьирует от 0,2 до 7,9 случаев на 100 тыс. детей в зависимости от территории и времени регистра­ции [3-5].

Выделяют следующие причины ишемического инсульта у детей: болезни системы крови, васкулопатии (артериопатии), васкулиты, болезни сердца и некоторые другие, встречающиеся достаточно редко [6].

Возникновение ишемического поражения базальных ганглиев у детей по­сле легкой травмы головы (minor head trauma) - редко описываемое событие с частотой встречаемости менее 2% от всех ИМ в детском возрасте [7, 8]. Дан­ный вид ИМ имеет хороший прогноз, в том числе полное выздоровление при правильном лечении.

**Цель исследования**

Описать собственное клиническое наблюдение пациента с легкой трав­мой головы, явившейся причиной ИМ в области базальных ядер, и сравнить с данными пациентов из проанализированных нами статей.

Материалы и методы

Проанализирован клинический случай пациента А. (3 года), который нахо­дился на лечении в неврологическом отделении №4 Республиканского науч­но-практического центра неврологии и нейрохирургии (РНПЦННХ) с клиниче­ским диагнозом при поступлении: «Инфаркт мозга в области базальных ядер слева от 23.06.2020 г. с умеренно-выраженным гемипарезом и прозопарезом справа».

**Результаты**

Из анамнеза известно, что 23.06.2020 г. около 13:00 ребенок, поскользнув­шись на мокром полу, упал с высоты собственного роста, ударился областью лица, сознание не терял, рвоты не было. Около 13:15 появились слабость в ногах, асимметрия лица (сглаженность правой носогубной складки). По по­воду возникших симптомов был доставлен в приемный покой РНПЦННХ, однако к моменту неврологического осмотра все вышеуказанные симптомы регрессировали. Утром 24.06.2020 г., после сна, у ребенка появились слабость в правых конечностях, асимметрия лица. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга от 24.06.2020 г. в области базальных ядер слева перивентрикулярно определяется участок ограничения диффузии размером 23x16 мм - ишемия (рис. 1,2). На магнитно-резонансных артериограммах, при МРТ-исследовании шейного отдела позвоночника патологии не выявлено. В неврологическом статусе 24.06.2020 г. отмечено: ребенок в сознании, вялый, 15 баллов по шкале комы Глазго. Зрачки: равновеликие, реакция зрачков на свет живая. Глазодвигательных нарушений нет. Лицо асимметрично, сгла­женность носогубной складки справа. Мышечный тонус несколько повышен

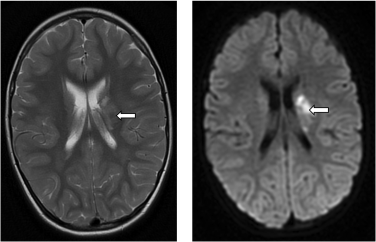
**Рис. 2. Пациент А. (24.06.2020 г.):**

Рис. 1. Пациент А. (24.06.2020 г.):

МРТ, Т2-режим, инфаркт в области базальных ядер слева

**МРТ, DWI-режим, инфаркт в области базальных ядер слева** в правых конечностях. Объективно проверить силу в конечностях не пред­ставляется возможным ввиду негативной реакции ребенка на осмотр. Визу­ально значительно снижена двигательная активность в правых конечностях. Сухожильно-периостальные рефлексы асимметричны: справа выше, рефлекс Бабинского положительный справа. Менингеальных симптомов нет.

Дополнительно были выполнены следующие обследования: 1) транс­краниальное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и вен: эхографических признаков поражения брахиоцефальных артерий и вен не выявлено; 2) УЗИ сердца: легочная регургитация 1-й степени, приклапанная митральная и трикуспидальная регургитация, дополнительная хорда в поло­сти левого желудочка; 3) электрокардиограмма, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма: без отклонений; 4) осмотр врача-офтальмолога: патологии не выявлено.

Также выполнено обследование на тромбофилии: мутаций FII G 202010 A, FV Leiden не обнаружено. Гомоцистеин в крови - норма. ИФА крови на анти- фосфолипидные антитела: антитела к в2 - гликопротеину и кардиолипину - отрицательные. Тест на волчаночный антикоагулянт - норма. Естественные антикоагулянты: антитромбин III, протеин С, протеин S - дефицита нет.

Проведена ПЦР-диагностика крови и слюны на цитомегаловирус, вирус Эпштейна - Барр, энтеровирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус герпеса человека 6-го типа, JC-вирус: в образце слюны обнаружена ДНК виру­са герпеса человека 6-го типа и ДНК цитомегаловируса, в крови вирусы не об­наружены. Анализ крови на Лайм-боррелиоз (IgM и IgG) также отрицательный.

С антикоагулянтной целью пациенту был назначен далтепарин натрия - 2500 МЕ/сутки (140 МЕ/кг/сутки) подкожно в течение месяца без продолжения пероральной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии.

Для оценки адекватности проводимой терапии через 3 часа после подкожного введения далтепарина натрия определен уровень анти-Ха - 0,71 (норма - 0,5-1), доза далтепарина натрия расценена как адекватная.

Спустя 2 недели после развития ИМ в неврологическом статусе у ребенка отмечалась только асимметрия сухожильно-периостальных рефлексов. Сила в конечностях восстановилась полностью.

**Обсуждение**

Ветви средней мозговой артерии небольшого диаметра, перфорирующие центральную и латеральную части переднего продырявленного вещества, обозначают как лентикулостриарные. Данные артерии принято подразделять на медиальные и латеральные в зависимости от места их отхождения от сред­ней мозговой артерии. Медиальные артерии кровоснабжают часть головки хвостатого ядра, центрально-медиальную порцию скорлупы, латеральный сегмент бледного шара, частично - переднее бедро внутренней капсулы и передневерхнюю часть заднего бедра. Латеральная группа артерий питает верхнюю часть головки хвостатого ядра и переднего бедра внутренней кап­сулы, большую часть скорлупы, часть латерального сегмента бледного шара и верхнюю часть колена и заднего бедра внутренней капсулы с примыкающей частью лучистого венца. Количество лентикулостриарных артерий варьирует от 5 до 24, однако окклюзия даже одной артерии может приводить к обшир­ному инфаркту в области подкорковых ганглиев и внутренней капсулы [10].

Патофизиологию инфаркта при легкой травме головы можно объяснить особенностью расположения кровеносных сосудов в головном мозге ребен­ка по сравнению с таковым у взрослого. Особенностью лентикулостриарных артерий у детей является то, что они отходят из средней мозговой артерии под более острым углом, чем у взрослых [8, 9].

Сосудистая система головного мозга у детей более восприимчива к сме­щению и другим биомеханическим силам, чем у взрослых. Следовательно, лю­бое смещение головного мозга из-за травмы головы может привести к сниже­нию кровотока или повреждению сосудов и, как следствие, к последующему тромбозу или спазму [9]. Поскольку угол отхождения кровеносных сосудов от средней мозговой артерии меняется с возрастом [8], дети более подвержены ИМ вследствие малой травмы головы.

Неврологическая симптоматика может нарастать в течение нескольких часов/дней. Kieslich et al. в своем исследовании наблюдали латентный период от 15 минут до 16 дней для развития поражения базальных ганглиев после легкой травмы головы. Относительную задержку появления симптомов в этом случае авторы связывают с повреждением сосудистой стенки и последующим локальным тромбообразованием [11].

На сегодняшний день в литературе представлены единичные описания ИМ у детей вследствие малой травмы головы. Archana B. et al. в своем исследо­вании приводят следующее клиническое наблюдение. В отделение неотлож­ной помощи была доставлена 10-месячная девочка. Перинатальный анамнез не отягощен, развивалась по возрасту. Ребенок при попытке самостоятель­ной ходьбы упал, ударился головой. Девочка сознание не теряла, рвоты, су­дорог не было. На следующий день утром, примерно через 12 часов после травмы, у ребенка появились асимметрия лица справа и слабость в правых конечностях. Ребенок не мог самостоятельно сидеть, стоять. При осмотре - в сознании, активен, ограничены движения в правой половине тела, сниже­на сила в правых конечностях, а также слабость мышц лица справа. Симптом Бабинского справа положительный. Признаков повышенного внутричереп­ного давления или раздражения мозговых оболочек не отмечено. На МРТ го­ловного мозга в режимах Т2 и DWI инфаркт в области базальных ядер слева. Остальные неврологические обследования были нормальными. В прошлом у ребенка не было клинических симптомов ветряной оспы, кори. Семейный анамнез, указывающий на тромбоэмболические расстройства, не отягощен, недавней вакцинации не было. Были проведены такие исследования, как об­щий анализ крови, биохимический, коагулограмма, - норма. Ребенку было проведено консервативное лечение осмотическими диуретиками, а также начата подкожная антикоагулянтная терапия. Низкомолекулярный гепарин вводился в течение 5 дней, после чего был прекращен без продолжения пероральной антитромбоцитарной терапии. После 12 часов антикоагулянт­ной терапии у ребенка увеличился объем движений в правых конечностях, а также увеличилась сила. Паралич лицевого нерва и гемипарез практически регрессировали через 5 дней лечения, после чего ребенок был выписан для консультации физиотерапевта. Неврологическая оценка при последующем наблюдении через 10 дней лечения показала полное восстановление невро­логического дефицита [8].

L. Shaffer et al. также описали клинические случаи трех детей с инфарктом мозга, где причиной послужила малая травма головы:

1. Годовалая девочка упала с дивана на пол с тонким ковром, заплакала, сознание не теряла. Через несколько минут было замечено, что она не пользуется левой рукой. Родители решили, что это результат травмы мяг­ких тканей. Однако на следующий день также появилась слабость в левой ноге. Клинически - левосторонний гемипарез. На МРТ головного мозга - инфаркт в правом чечевицеобразном ядре и лучистом венце. На МР- ангиографии внутричерепных и шейных сосудов - норма. Спустя 3 месяца отмечалось полное восстановление неврологического дефицита.
2. Годовалый мальчик во время ходьбы потерял равновесие - упал, ударив­шись головой об пол. Потери сознания не было. Через несколько минут - слюнотечение из левого угла рта, парез в левых конечностях. На компью­терной томографии головного мозга - инфаркт в базальных ядрах справа. На МРТ головного мозга - подтверждение инфаркта в той же зоне. На МР- ангиографии внутричерепных и шейных сосудов - норма. Полное восста­новление в течение трех месяцев.
3. 4-летняя девочка упала с дивана, ударившись головой о ковровое покры­тие. Сознание не теряла. Однако в течение нескольких минут у нее раз­вились периодические эпизоды левосторонней слабости в ноге, руке и лице, продолжавшиеся от 30 секунд до 30 минут. Во время эпизодов у нее наблюдались оживленные рефлексы с левой стороны. Во время эпизодов сознание не нарушалось. На МРТ головного мозга - инфаркт с поражением внутренней капсулы справа. На МР-ангиографии - турбулентный крово­ток (указывающий на сужение) только в дистальной правой средней моз­говой артерии (СМА). При обследовании на тромбофилии - гомозиготна по мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, однако уровень общего гомоцистеина в плазме - норма. За два месяца до этих событий у ребенка был опоясывающий лишай. В дальнейшем остаточных неврологи­ческих симптомов отмечено не было [7].

Учитывая развитие ИМ во всех описанных случаях после легкой травмы головы, появление неврологических симптомов в ближайшие несколько ми- нут/часов, отсутствие других возможных причин нарушения мозгового крово­обращения, таких как васкулопатии (артериопатии), васкулиты, болезни си­стемы крови (протромботические состояния), болезни сердца, локализацию ишемии в области базальных ядер, наиболее вероятной причиной ИМ можно считать предшествующую легкую травму головы. Нарастание симптоматики в течение нескольких часов может свидетельствовать в пользу того, что при­чиной ишемии явились повреждение сосудистой стенки и последующее ло­кальное тромбообразование. Применение низкомолекулярных гепаринов в острый период может быть эффективным для лечения ИМ вследствие легкой травмы головы.

Вместе с тем незначительные удары головой - очень частое явление в детском возрасте, а инфаркт мозга - чрезвычайно редкое последствие. Сле­дует также отметить, что механизм действия при инфаркте мозга с рассма­триваемой нами причиной является необычным и может быть констатирован только после систематического исключения других причин. Четких рекомен­даций по ведению таких пациентов в доступных нам гайдлайнах нет. Однако, согласно данным отдельных публикаций, большинство авторов указывают на полное восстановление неврологического дефицита, отсутствие рецидива, а также не рекомендуют длительный прием антикоагулянтной/антиагрегант- ной терапии.

**Литература**

1. Management of Stroke in Infants and Children A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young / E. S. Roach [et al.] // Stroke. - 2008. - Vol. 39, iss. 9. - P. 2644-2691.
2. Ишемический инсульт у детей: Учеб. пособие / В. П. Зыков. - М, 2011. - С. 8-17.
3. Колтунов, И. Е., Щедеркина, И. О. Проблема инсульта у детей: актуальность и перспективы / И. Е. Колтунов, И. О. Щедеркина // Детский доктор. - 2016. - Т. 3, № 3. - С. 10-11.
4. De Veber, G. The epidemiology of childhood stroke. In: Stroke and cerebrovascular disease in childhood / G. De Veber; Eds. V. Ganesan, F. Kirkham. - London: Mac Keith Press, 2011. - P. 22-26.
5. Фокальная транзиторная церебральная артериопатия как причина ин­фаркта мозга у детей / С. Л. Куликова [и др.] // Неврология и нейрохирур­гия. Восточная Европа. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 30-40.
6. Зыков, В. П., Комарова, И. Б. Ишемический инсульт у детей / В. П. Зыков, И. Б. Комарова // Лечебное дело. - 2009. - С. 12-20.
7. Can mild head injury cause ischaemic stroke? / L. Shaffer [et al.] // Archives of Disease in Childhood. - 2003. - Vol. 88, iss. 3. - P. 267-269.
8. Ischemic Stroke in Confederation with Trivial Head Trauma / B. Archana [et al.] // Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Pediatrics. - Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2572958>, 4 pages.
9. Mittal, R. S., Bhargava, N., Marshall, L. F., Eisenberg, H. M. Ischemic lesions in basal ganglia in children after minor head injury / S. R. Dharker [et al.] // Neurosurgery. - 1993. - Vol. 33, iss. 5. - P. 863-865.
10. Хирургическая анатомия островковой области / А. Е. Быканов [и др.] // Во­просы нейрохирургии. - 2015. - № 4. - С. 48-60.
11. Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of stroke in childhood: a report of eight cases / M. Kieslich [et al.] // Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. - 2002. - Vol. 73, iss. 1. - P. 13-16.

УДК 616.74-009-07-035

Мирзоян А.Р., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Змачинская О.Л., Забродец Г.В. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Mirzoyan A., Kulikova S., Likhachev S., Zmachinskaya O., Zabrodets G.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Конгенитальный миастенический синдром: описание клинического случая

Congenital Myasthenic Syndrome: A Case Report

Резюме

Конгенитальный миастенический синдром (врожденный миастенический синдром) - группа наследственных заболеваний с аутосомным типом на­следования, проявляющаяся миастеническим синдромом, обусловленным нарушением нервно-мышечной передачи. В статье представлено собствен­ное клиническое наблюдение двух сибсов с подтвержденным конгениталь- ным миастеническим синдромом, обусловленным компаунд-гетерозиготной мутацией в гене CHAT. Описаны клинические особенности течения заболева­ния, проблемы дифференциальной диагностики и лечения, а также первый опыт применения 3,4-диаминопиридина в Республике Беларусь.

**Ключевые слова:** конгенитальный миастенический синдром, врожденный миастенический синдром, миастения, CHAT, пиридостигмин, 3,4-диаминопи- ридин, декремент.

Abstract

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are group of a hereditary disease, which have an abnormal neuromuscular transmission. CMS are characterized by fatigable weakness of skeletal muscle. The article is presented a clinical case of 2 patients (sibs) with CMS associated with a compound heterozygote mutation in the CHAT gene. The authors pointed out difficulty of differential diagnosis of the cases and treatment of 3,4-diaminopyridine.

**Keywords:** congenital myasthenic syndrome, myasthenia gravis, CHAT, pyridostigmine, 3,4-diaminopyridine, decrement.

Введение

Конгенитальный миастенический синдром (врожденный миастенический синдром, КМС) - группа наследственных заболеваний с аутосомным типом наследования. Проявляется миастеническими симптомами, обусловленными нарушением нервно-мышечной передачи на одном из уровней - пресинап- тическом, синаптическом, постсинаптическом, или связан с дефектом глико­зилирования [1-3]. Первый случай КМС был описан в 1977 г. Engel и носил на­звание «конгенитальная миастения»; первый ген, мутация в котором обуслав­ливала развитие КМС, был обнаружен в 1995 г. [4]. Частота встречаемости КМС составляет 1 на 500 000 человек в Европе [5], 9,2 случая на 1 000 000 населения до 18 лет в Англии [6]. Дебют КМС может быть не только врожденным, но и иметь начало в раннем и взрослом возрасте.

В настоящее время выделено 32 гена, мутации в которых могут быть при­чиной развития КМС. При этом мутации в 8 из них обуславливают пресинап- тическое нарушение (CHAT, MUNC13-1, SLC18A3, SLC5A7, SNAP25, SYB1, SYT2, VAMP1), 4 - синаптическое (COLQ, LAMB2, COL13A1, LAMA5), 15 - постсинапти­ческое (CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, CHRNG, DOK7, LRP4, MUSK, MYO9A, PLEC, PREP1, AGRN, RAPSN, SCN4A, SLC25A1), 5 - дефект гликозилирования (DPAGT1, GFPT1, GMPPB, ALG2, ALG14) [1, 3].

Наиболее часто к КМС приводят мутации в следующих генах: CHRNE (30-50%), RAPSN (15-20%), COLQ (10-15%), DOK7 (10-15%), CHAT (4-5%) и GFPT1(2%) [1, 7]. Частота встречаемости мутаций в оставшихся 26 генах составляет менее 1%.

Несмотря на общие симптомы всех КМС в виде преходящей или постоянной мышечной слабости, повышенной утомляемости, каждый из подтипов имеет свои особенные клинические проявления и/или фенотипические особен­ности. Например, для пациентов с мутацией в гене CHRNE характерны гене­рализованная мышечная слабость, птоз, офтальмоплегия, фенотипические особенности в виде вытянутого лица, готического неба [7-10], RAPSN - гене­рализованная слабость, артрогрипоз, прогнатизм и вытянутое лицо [8, 11, 12]. Когнитивные функции при КМС остаются сохранными, однако в редких случа­ях при мутациях в генах SLC25A7, DPAGT1, SNAP25, COL13A1, MYO9A, CHRNB1, CHRND могут отмечаться нарушения. При мутациях в генах SLC18A3, SCN4A, ALG14 описаны случаи атрофии головного мозга, MUNC13-1 - микроцефалии, SLC25A1 - агенезии мозолистого тела [1].

Наиболее сложны в диагностике КМС случаи, когда дебют заболевания происходит в подростковом или взрослом возрасте, отсутствует положитель­ная динамика на фоне приема антихолинэстеразных препаратов, отсутствует декремент, но есть миопатический паттерн при выполнении электромиогра- фического исследования. При некоторых мутациях возможно развитие со­путствующей патологии, например, нейропатии (SYT2, SLC25A7), эпилепсии (ALG14, SLC25A1, MUNC13-1), поясно-конечностной слабости (COLQ, DOK7, MUSK, GFPT1, ALG2, ALG14, DPAGT1), деформации стоп (SYT2, RAPSN, CHRNG, SLC25A1, COLQ), миопии (LAMA5), гипоакузии (SLC25A1, SYT2), контрактур (SNAP25, VAMP1, CHRNA1, ALG2, ALG14, RAPSN, CHRND, CHRNG, CHAT), ды­хательной недостаточности (SLC18A3, SYB1, COLQ, LAMB2, CHRNB1, CHRND, CHRNE, CHRNG, MUSK, NYO9A, LRP4, COL13A1, SCN4A, RAPS), эпизодического апноэ (CHAT, MUSK, SLC5A7, SLC25A1, RAPSN, COLQ), что также затрудняет по­становку диагноза [1, 8].

Дифференциальная диагностика КМС должна проводиться с миастенией гравис, митохондриальными миопатиями, мышечными дистрофиями, в ран­нем возрасте - со спинальной мышечной атрофией, врожденными миопатия­ми, дистрофическими миотониями, синдромом Мебиуса [3].

Для лечения КМС могут использоваться пиридостигмин (4-5 мг/кг/сут в 4 приема), 3,4-диаминопиридин (1 мг/кг/сут за 4 приема), которые увели­чивают высвобождение везикул ацетилхолина, хинидин (15-60 мг/кг/сут за 4-6 приемов) и флуоксетин (80-100 мг/сут) - уменьшают время открытия ре­цепторов к ацетилхолину. Также возможно использование альбутерола, эфе­дрина и ацетазоламида, однако механизмы их действия при КМС до конца не изучены [3, 8]. Польза сальбутамола описана при мутациях в генах SLC5A7, COLQ, CHRNE, DOK7, MUSK, COL13A1 и GMPPB, флуоксетина - CHRNB1 и CHRNE, ацетазоламида - SCN4A. При назначении лечения следует учитывать уровень нарушения нервно-мышечной передачи и мутацию, например, антихолинэстеразные препараты могут ухудшить состояние пациентов с му­тациями в генах COLQ, LAMB2, DOK7, MUSK [1, 8, 13].

Ген CHAT был впервые выделен и секвенирован в 1992 г. [14]. В 2001 г. были описаны пациенты с КМС и мутациями в гене Chat [15]. Согласно OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), КМС, обусловленный мутациями в гене CHAT, носит название «врожденный миастенический синдром, 6-й тип, пресинапти- ческий» (Myasthenic syndrome, congenital, 6, presynaptic; OMIM 254210) [16, 17]. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и характеризу­ется нарушением на пресинаптическом уровне. Симптомы заболевания дебю­тируют в младенчестве и/или раннем детстве, приводят к слабости в конечно­стях и приступам апноэ, которые могут возникать внезапно, но, как правило, на фоне фебрильной температуры и физической нагрузки.

**Цель исследования**

Описать собственное клиническое наблюдение двух сибсов с КМС с мута­циями в гене CHAT для привлечения внимания к трудностям в диагностике и лечении.

**Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находятся 2 родных брата с клинической карти­ной КМС, диагнозы которых были подтверждены молекулярно-генетическим обследованием.

**Результаты**

Пациент А., 14 лет, перинатальный анамнез не отягощен. Моторное и психо­речевое развитие по возрасту. С момента самостоятельной ходьбы родители заметили повышенную утомляемость и изменение походки при ходьбе на рас­стояние 500-600 м - походка становится «утиной», ребенок не может продол­жить ходьбу без отдыха. Периодов апноэ и бульбарных нарушений за весь пе­риод жизни не наблюдалось. Отмечается некоторое уменьшение симптомов мышечной слабости при наступлении пубертата.

К возрасту 14 лет неврологический статус имеет следующие особенно­сти. Осмотрен без приема антихолинэстеразных препаратов (АХЭП). Уровень интеллекта соответствует возрасту. Зрачки равновеликие, живая реакция на свет. При длительной фиксации взгляда отмечается птоз 1-2 ст. слева. Нистаг­ма нет. Глазные щели S<D. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Сила мимической мускулатуры - 5 баллов. Речь не нарушена, признаков утомления при разговоре не выявлено. Бульбарных нарушений нет. Мышечный тонус удовлетворительный. Мышечная сила в покое - 5 бал­лов. После физической нагрузки (35 приседаний) снижение мышечной силы в ногах до 4 баллов. В руках (после 60 взмахов) - до 3 баллов. После 30 подъемов головы от горизонтальной поверхности слабость мышц шеи - до 4,5 баллов. СПР живые, симметричные. Брюшные рефлексы живые, D=S. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Чувстви­тельных нарушений нет. Походка после состояния покоя без особенностей. Максимальная продолжительность ходьбы - 6-7 минут без дополнительного отдыха.

При осмотре через 1 час после приема 60 мг пиридостигмина бромида сила в ногах возрастает до 4 баллов после сходной физической нагрузки и увеличивается время максимальной продолжительности ходьбы до 8 минут без дополнительного отдыха.

Был проведен ряд обследований. МРТ головного мозга в возрасте 11 лет - без патологии. Титр антител к ацетилхолиновым рецепторам отрицательный. Электронейромиография (ЭНМГ) в возрасте 10 лет - определяется нарушение нервно-мышечной передачи с m. tibialis ant dex до 30% после физической на­грузки, которое восстанавливается через 8-10 минут. С m. deltoideus декре­мента нет. При выполнении игольчатой электромиографии определяются из­менения на первично-мышечном уровне.

Пациент Б., 10 лет, перинатальный анамнез не отягощен. Изменение поход­ки при ходьбе заметили после 2 лет. В неврологическом статусе в покое от­мечается мышечная гипотония, мышечная сила - 5 баллов, после физической нагрузки в виде ходьбы на расстояние 100 м отмечается «утиная» походка и появляется слабость в стопах (ходьба на пятках невозможна), сила в прокси­мальных отделах верхних конечностей также снижается до 4 баллов. Перио­дов апноэ, бульбарных нарушений не было.

Неврологический статус без АХЭП к возрасту 10 лет имеет следующие особенности. Уровень интеллекта соответствует возрасту. Зрачки равнове­ликие, живая реакция на свет. Нистагма нет. Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Сила мимической му­скулатуры - 5 баллов. Язык по средней линии. Речь не нарушена, без при­знаков утомления при разговоре. Бульбарных нарушений нет. Мышечный тонус и сила удовлетворительные. После физической нагрузки (20 подъ­емов ног и 30 взмахов руками) наблюдается снижение мышечной силы в верхних и нижних конечностях до 3 баллов. После 25 подъемов головы от горизонтальной поверхности - слабость мышц шеи до 3 баллов. СПР живые, симметричные. Брюшные рефлексы живые, D=S. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Чувствительных нарушений нет. Максимальная продолжительность ходьбы без отдыха - 2,5 минуты.

Через 1 час после приема 60 мг пиридостигмина бромида после сходной физической нагрузки наблюдается снижение мышечной силы до 3 баллов в нижних конечностях, 4-4,5 баллов в руках и до 3-3,5 баллов в шее. Максималь­ная продолжительность ходьбы - 3 минуты без дополнительного отдыха.

Был проведен ряд обследований. МРТ головного мозга в 10 лет - без пато­логии. Офтальмолог в 10 лет - миопия слабой степени OU. Птоз 1 ст. OS. Скры­тое расходящееся косоглазие. ЭНМГ в возрасте 7 лет: данных за нарушение нервно-мышечной передачи с m. deltoideus sin. в покое не выявлено. При выполнении игольчатой электромиографии определяются изменения на пер­вично-мышечном уровне.

Учитывая схожую клиническую картину у двух братьев в виде синдрома патологической мышечной утомляемости, было выполнено молекулярно­генетическое исследование обоим пациентам - выявлены варианты нуклео­тидных последовательностей (c.1061C>T и c.1841C>G) в 7 (chr10:50835781, rs769234940) и 14 (chr10:50870692, rs н/д) экзонах гена СНАТ в компаунд-гетеро- зиготном состоянии, приводящие к заменам аминокислот в 354 (p.T354M, NM020549.4) и 614 (p.A614G, NM020549.4) позициях белка соответственно. При проведении секвенирования по Сенгеру установлен аутосомно-рецес­сивный тип наследования.

Учитывая тип выявленной мутации и характер нервно-мышечного пора­жения, а также отсутствие полной компенсации на прием пиридостигмина в дозе 4 мг/кг/сут (наибольший эффект зафиксирован при приеме 3 мг/кг/сут, увеличение до 4 мг/кг/сут без эффекта), был рекомендован прием 3,4-диами- нопиридина в дозе до 1 мг/кг/сут в 4 приема (лекарственное средство заку­плено при поддержке благотворительного фонда «ЮниХелп»).

В настоящее время пациент А., 14 лет, принимает пиридостигмин в дозе 60 мг 4 раза в день (3 мг/кг/сут) и 3,4-диаминопиридин в дозе 10 мг 4 раза в день (0,5 мг/кг/сут). При осмотре через 1,5 часа после приема 60 мг пиридо- стигмина, 10 мг 3,4-диаминопиридина после физической нагрузки снижения мышечной силы не наблюдается. Максимальная продолжительность ходьбы - 11 минут без дополнительного отдыха.

ЭНМГ в возрасте 14 лет на фоне отмены АХЭП: декремент в покое не вы­явлен. Декремент с m. deltoideus d. после максимальной нагрузки - 28% по амплитуде, 34% по площади. Инкремент m. abductor digiti minimi s. - 25% (ам­плитуда), 48% (площадь). Через 90 минут после приема 3,4-диаминопиридина 2,5 мг внутрь отмечается двукратное уменьшение декремента (14% по ампли­туде, 18% по площади) в сравнении с предыдущим обследованием.

Пациент Б., 10 лет, в настоящее время принимает пиридостигмина бромид в дозе 60 мг 4 раза в день (3,7 мг/кг/сут) и 3,4-диаминопиридин в дозе 10 мг 4 раза в день (0,61 мг/кг/сут) с выраженной положительной динамикой. Через 90 минут после приема 10 мг 3,4-диаминопиридина, 60 мг пиридостигмина по­сле сходной физической нагрузки наблюдается снижение мышечной силы в конечностях и мышцах шеи только до 4,5 баллов в нижних конечностях. Мак­симальная продолжительность ходьбы - 7,5 минут без дополнительного от­дыха.

ЭНМГ в возрасте 10 лет. Исследование выполнено до приема препаратов, до физической нагрузки: декремент m. deltoideus d. не выявлен. После макси­мальной физической нагрузки выявлен декремент амплитуды М-ответов 15%. Через 90 минут после приема 3,4-диаминопиридина и сходной физической нагрузки декремент не выявлен.

**Обсуждение**

Ген CHAT расположен на хромосоме 10q11.23, его функция заключается в катализации синтеза ацетилхолина из ацетил-КоА и холина в холинергическом синапсе. КМС, обусловленный мутацией в гене CHAT, как правило, дебютирует при рождении или в раннем детском возрасте гипотонией, флюктуирующей слабостью и птозом, бульбарными нарушениями, дисфагией, дыхательными нарушениями и приступами апноэ [3].

Электрофизиологические особенности КМС заключаются в том, что нару­шения нервно-мышечной передачи в покое может быть не зафиксировано, но длительная субтетаническая стимуляция на протяжении 5 минут с частотой 10 Гц приводит к последующему появлению декремента. Также нарушение нервно-мышечной передачи может быть зафиксировано после физической нагрузки [3, 8, 18, 19]. В связи с болезненностью процедуры, а также возрастом пациентов мы проводили исследование после максимальной физической на­грузки, которая позволяла регистрировать декремент.

Препаратом выбора при КМС с мутациями в гене СНАТ является пиридо- стигмин в дозе 4-5 мг/кг/сут за 4-6 приемов. При отсутствии эффекта может быть использован 3,4-диаминопиридин в дозе 1 мг/кг/сут за 4 приема [8, 13, 20]. В 2009 г. Mallory et al. описали пользу использования мидазолама. Эффект препарата был обнаружен случайно при премедикации мидазоламом, кото­рый использовался для интубации во время приступа апноэ на 2-м месяце жизни пациента. После введения препарата пациент начал плакать и шеве­лить конечностями. Предыдущие эпизоды апноэ без введения мидазолама требовали проведения ИВЛ продолжительностью до 24 часов. В последую­щем эпизоды апноэ также купировались введением мидазолама [21].

**Заключение**

Преимущественная локализация слабости у сибсов в нашем наблюдении была в нижних конечностях, эпизодов апноэ и бульбарных нарушений не было. У одного из пациентов отмечается уменьшение симптомов миастении при наступлении пубертата. Трудность диагностики заключалась в отсутствии декремента без дополнительной физической нагрузки, а также выявлении миопатических паттернов при первичном обследовании. Использование пи- ридостигмина имело неполный терапевтический эффект. Наибольший эффект выявлен от совместного применения пиридостигмина и 3,4-диаминопириди- на, что значительно улучшило качество жизни наших пациентов.

Литература

1. Finsterer, J. Congenital myasthenic syndromes / J. Finsterer // Orphanet. J. Rare Dis. - 2019. - Vol. 14, iss. 1. - Mode of access: doi: 10.1186/s13023-019-1025-5.
2. The Neuromuscular Junction and Wide Heterogeneity of Congenital Myasthenic Syndromes / M. Pedro [et al.] // International journal of molecular sciences. - 2018. - Vol. 19, iss. 6. - Mode of access: doi:10.3390/ijms19061677.
3. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment / A. G. Engel [et al.] // Lancet Neurol. - 2015. - Vol. 14, iss. 5. - Mode of access: doi: 10.1016/S1474-4422(14)70201-7.
4. Bestue-Cardiel, M. Estado actual de los sindromes miastenicos congenitos [Current status of congenital myasthenic syndromes] / M. Bestue-Cardiel, D. Natera-de Benito // Rev Neurol. - 2017. - Vol. 65, iss. 4. - P. 161-176.
5. Nicolas, D. Neuromuscular Disorders in Children A Multidisciplinary Approach to Management / D. Nicolas, G. Nathalie. - Mac Keith Press, 2019. - P. 153-158.
6. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia / J. R. Parr [et al.] // Arch. Dis. Child. - 2014. - Vol. 5, iss. 9. - Mode of access: doi: 10.1136/archdischild-2013-304788.
7. A rare c.183\_187dupCTCAC mutation of the acetylcholine receptor CHRNE gene in a South Asian female with congenital myasthenic syndrome: a case report. BMC / T. Chang, J. Cossins, D. Beeson // Neurol. - 2016. - Vol. 16, iss. 195. - Mode of access: doi: 10.1186/s12883-016-0716-y.
8. Эймар, Б. Врожденные Миастенические Синдромы: фенотип и патофизи­ология / Б. Эймар // Нервно-мышечные болезни. - 2011. - №1. - C. 22-33.
9. Available at: <https://www.omim.org/clinicalSynopsis/table?mimNumb> er=605809,616324,608931.
10. A common CHRNE mutation in Brazilian patients with congenital myasthenic syndrome / E. P. Estephan [et al.] // J. Neurol. - 2018. - Vol. 265, iss. 3. - P. 708-713.
11. Congenital myasthenia associated with facial malformations in Iraqi and Iranian Jews: a new genetic syndrome / Y. Goldhammer [et al.] // Brain. - 1990. - Vol. 113. - P. 1291-1306.
12. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes / G. Burke [et al.] // Neurology. - 2003. - Vol. 61. - P. 826-828.
13. Schara, U., Lochmuller, H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes / U. Schara, H. Lochmuller // Neurotherapeutics. - 2008. - Vol. 5, iss. 4. - P. 542-547.
14. Human choline acetyltransferase (CHAT): partial gene sequence and potential control regions / J. L. Toussaint [et al.] // Genomics. - 1992. - Vol. 12, iss. 2. - P. 412-416.
15. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans / K. Ohno [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. - 2001. - Vol. 98, iss. 4. - P. 2017-2022. - Mode of access: <https://www.omim.org/> entry/118490#8.
16. Mode of access: <https://www.omim.org/entry/254210>.
17. Compound Heterozygous CHAT Gene Mutations of a Large Deletion and a Missense Variant in a Chinese Patient With Severe Congenital Myasthenic Syndrome With Episodic Apnea / Z. Liu [et al.] // Front Pharmacol. - 2019. - Vol. 10.
18. Mode of access: [https://neuromuscular.wustl.edu/synmg.html#familialmg](https://neuromuscular.wustl.edu/synmg.html%23familialmg).
19. Congenital myasthenic syndromes: an update / S. Finlayson, D. Beeson, J. Palace // Practical Neurology. - 2013. - Vol. 13. - P. 80-91.
20. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnea / L. A. Mallory [et al.] // Pediatr Neurol. - 2009. - Vol. 41, iss. 1. - P. 42-45.

УДК 612.829.34: 616-009.11-031.4

Марьенко И.П.1, Лихачев С.А.1, Усова Н.Н.2, Можейко М.П.1

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

Maryenko I.1, Likhachev S.1, Usava N.2, Mozheiko M.1

1. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
2. Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Технологии виртуальной реальности в комплексной медицинской реабилитации пациентов после инсульта

Virtual Reality Technologies in Comprehensive Medical Rehabilitation of Patients after Stroke

Резюме

**Введение.** Одним из эффективных подходов реабилитации неврологиче­ских нарушений является использование технологий виртуальной реально­сти (ВР).

**Цель.** Получить новые научные данные о воздействии среды ВР на пациентов в раннем периоде после инсульта и возможности в восстановлении утрачен­ных функций.

**Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное исследование функции равновесия, нейропсихологического статуса, двигательной актив­ности под воздействием тренировок в среде ВР у 28 пациентов в раннем вос­становительном периоде после инсульта в возрасте от 27 до 78 лет (средний возраст 54,96±14,81 года), из них 13 женщин и 15 мужчин. Использован метод реабилитации равновесия посредством применения перемещения проекции туловища в виртуальной среде «ВРЗдоровье». Нейропсихологический статус оценивали по данным краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), по шкале Бека. Оценка уровня повседневной активности пациентов произво­дилась по индексу Бартела, нарушения равновесия и устойчивости - шкале Берга.

**Результаты.** В группе пациентов состояние равновесия при первичном по­гружении в среду виртуальной реальности характеризовалось как неустой­чивое, коэффициенты S=0,426 [0,017; 3,678] и К=0,774 [0,250; 1,359] не лежали в диапазоне 0,8-1,1, что характеризовало неустойчивое равновесие. После курса тренировок в среде виртуальной реальности коэффициенты стати­стически достоверно изменились, так, коэффициент К\_Т=0,973 [0,493; 1,488], коэффициент S=1,252 [0,167; 2,795], что характеризует улучшение функции равновесия у пациентов. По итогам курса тренировок в среде по шкале Рэн­кина к окончанию курса тренировок средний балл снизился с 2 [1,0; 3,0] до 1 [0,0; 3,0] (отсутствие симптоматики), повседневная активность пациентов по индексу Бартела повысилась после курса тренировок и составила 100,0 [90,0; 100,0] балла, по шкале Берга статистически достоверно улучшился балл от ис­ходного, повысился до 51,0 [45,0; 55,0].

**Выводы.** Среда виртуальной реальности - перспективный метод для фор­мирования новых двигательных стереотипов с интеграцией проекции посту­ральной оси в схему тела пациентов, а также когнитивной и мультисенсорной стимуляции психических процессов.

**Ключевые слова:** среда виртуальной реальности, инсульт, равновесие, тре­нировка.

Abstract

**Introduction.** One of the most effective approaches to rehabilitation of neurological disorders is using of virtual reality (VR) technologies.

**Goal.** To get new scientific data about impact of the VR environment on patients in the early period after stroke and opportunities to restore lost functions.

**Materials and methods.** An open prospective study of balance function (BF), neuropsychological status and motor activity under the influence of training in the VR environment conducted in 28 patients in the early recovery period after stroke.

Aged 27-78 years (mean age 54,96±14,81 years) including 13 women and 15 men. The method of balance rehabilitation used by applying the movement of the trunk projection in the virtual environment «VR-zdorovye». Neuropsychological status assessed according to the short mental status assessment scale (MMSE), the Beck's scale. The level of daily activity of patients assessed using the Bartel's index, balance disorders by the Berg's scale.

**Results.** In the group of patients the BF during the initial immersion in the VR environment was characterized as unstable, the coefficients S=0,426 [0,017; 3,678] and K=0,774 [0,250; 1,359] was not in the range of 0.8-1.1, what characterized as unstable balance. After a course of training in the VR environment, the coefficients statistically significantly changed, so the coefficient K\_T=0,973 [0,493; 1,488], the coefficient S=1,252 [0,167; 2,795], which characterizes the improvement of the balance function in patients. According to the results of the training course in VR environment on the Rankin's scale by the end of the training course the average score decreased from 2 [1,0; 3,0] to 1 [0,0; 3,0] (no symptoms); the daily activity of patients on the Bartle’s index increased after the training course was 100,0 [90,0; 100,0] points; in the Berg's scale the score statistically significantly improved from the initial one and increased to 51,0 [45,0; 55,0] points.

**Conclusions.** The VR environment is a promising method for forming new motor stereotypes with the integration of the postural axis projection into the patient’s body scheme, as well as cognitive and multisensory stimulation of mental processes.

**Keywords:** virtual reality environment, stroke, balance function, training.

Введение

Проблема реабилитации лиц с последствиями неврологических заболева­ний актуальна во всем мире. Приоритетными направлениями деятельности системы здравоохранения Республики Беларусь являются создание и внедре­ние в практику новейших эффективных технологий реабилитации пациентов с нарушением когнитивных и двигательных функций. Одним из эффективных вариантов реабилитации указанных нарушений является использование технологий виртуальной реальности (ВР). Технология ВР уже используется в реабилитации после инсультов в раннем периоде, при атаксии, рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, травмах спинного мозга и др. [1-4]. Примене­ние технологии ВР в нейрореабилитации является способом реализации вза­имодействия «мозг - компьютер» и включает в себя воспроизведение в реаль­ном времени сценария или деятельности с возможностью персонификации среды [9]. Поиск эффективных средств медицинской реабилитации все чаще обращается к постоянно развивающимся возможностям цифровой среды и исследованию функции головного мозга, в частности нейропластичности, под воздействием указанных технологий. Ранее полученные данные использова­ния ВР в нейрореабилитации показали активизацию механизмов пластично­сти мозга, в том числе и изменения в первичной сенсомоторной коре и в до­полнительной двигательной области, что позволяет расширить спектр забо­леваний, при которых с помощью погружения в среду ВР удастся достигнуть значимых результатов [6-8]. Использование ВР дает возможность пациенту с ограниченными возможностями получить и закрепить опыт, идентичный ре­альному, и потом быстрее и эффективнее вернуться к обычной жизни и про­фессиональной активности. В связи с вышеизложенным целесообразными яв­ляются поиск новых решений с использованием технологии ВР в реабилита­ции, анализ клинических и нейрофизиологических показателей пациента под воздействием среды ВР, что позволит обосновать внедрение технологий ВР в практику здравоохранения.

**Цель исследования**

Получить новые научные данные о воздействии среды ВР на пациентов в раннем периоде после инсульта и возможности в восстановлении утраченных функций.

**Материалы и методы**

На базе отделения реабилитации УЗ «Областная клиническая больница г. Гомеля» было проведено открытое проспективное исследование функции равновесия, нейропсихологического статуса, двигательной активности под воздействием тренировок в среде ВР у 28 пациентов в раннем восстанови­тельном периоде после инсульта в возрасте от 27 до 78 лет (средний возраст 54,96±14,81 года), из них 13 женщин и 15 мужчин. Для реализации поставлен­ных целей на основе способа оценки функции равновесия человека с исполь­зованием среды виртуальной реальности (патент на изобретение № 23088) разработан метод реабилитации равновесия посредством применения пере­мещения проекции туловища в виртуальной среде «ВРЗдоровье», направ­ленный на нормализацию функции равновесия, поддержание вертикального положения, улучшение произвольного позного контроля (свидетельство о регистрации № 1086 от 06.09.2018 г.) [10]. Для удобства наблюдения за пациен­том разработана информационная система учета результатов, которая позво­ляет специалисту сохранять и просматривать историю посещения пациентом игровых сеансов, проводить тестирование, диагностику и отслеживать дина­мику реабилитации. Нейропсихологический статус пациентов оценивали по шкале Бека, когнитивные функции - по данным краткой шкалы оценки психи­ческого статуса (MMSE). Оценка уровня повседневной активности пациентов производилась по сумме баллов индекса Бартела. Нарушения равновесия и устойчивости в вертикальной позе оценивались по шкале Берга, для описа­ния ограничений жизнедеятельности у пациентов с инсультом использова­лась шкала Рэнкина [11, 12].

Результаты и обсуждение

У 13 пациентов неврологический дефицит представлен спастическим гемипарезом (легкий гемипарез у 6 пациентов, умеренный гемипарез - у 3, выраженный парез в верхней конечности - у 4), нарушениями равновесия (умеренные нарушения у 6 пациентов, легкие - у 4, сочетание гемипареза с легкими нарушениями равновесия - у 5).

Когнитивные функции пациентов оценивались по данным краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) - 29,0 [26,0; 30,0] балла, что соответствует отсутствию когнитивных нарушений. Нейропсихологический статус пациен­тов оценивали по шкале Бека, он составил 8 [5,0; 11,0] баллов, что подтверж­дает депрессию средней степени. Оценка уровня повседневной активности пациентов производилась по сумме баллов индекса Бартела: до начала трени­ровочного цикла составила 90,0 [80,0; 100,0] балла, что характеризует легкую зависимость в повседневной жизни. Нарушения равновесия и устойчивость в вертикальной позе оценивались по шкале Берга и до начала тренировочного цикла составили 49,0 [34,0; 53,0] балла.

Далее оценивали состояние функции равновесия до проведения трениро­вочного цикла в среде ВР (табл. 1).

**Таблица 1**

**Показатели функции равновесия в виртуальной среде до начала тренировочного цикла, Me [10%; 90%], n=28**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели равновесия** | | **T, Z, p** |
| ПОК ПО1, см2 | 4,168 [0,154; 14,390] | Т=13,  Z=2,743, p=0,006 |
| ПОК ПО2, см2 | 8,253 [0,453; 12,633]\* |
| ССП ПО1, °/с | 0,540 [0,151; 1,319] | T=154,0,  Z=2,45, р=0,014 |
| ССП ПО2, ° /с | 0,699 [0,419; 1,703]\* |
| Коэффициент S | 0,426 [0,017; 3,678] | |
| Коэффициент K | 0,774 [0,250; 1,359] | |

Примечание: \* значимые различия при р<0,05 по критерию Вилкоксона.

Представленные результаты в группе пациентов позволяют охарактери­зовать реактивное состояние равновесия при первичном погружении в сре­ду ВР. Так, ПОК ПО1 до начала предъявления стимулов в среде ВР составила 4,168 см2 [0,154; 14,390], а после предъявления стимулов в среде ВР статисти­чески достоверно увеличилась до 8,253 см2 [0,453; 12,633] (W, Т = 13, Z=2,743, p=0,006), коэффициент S=0,426 [0,017; 3,678] не лежит в диапазоне 0,8-1,1, что характеризует неустойчивое равновесие у пациентов.

ССП ПО1 до начала предъявления стимулов в среде ВР составила 0,540°/с [0,151; 1,319], после предъявления стимулов в среде ВР достигли 0,699°/с [0,419; 1,703] (W, T = 154,0, Z=2,45, р=0,014), однако коэффициент К равен 0,774 [0,250; 1,359] и приближен к диапазону 0,8-1,1, что характеризует напряжение системы поддержания равновесия в среде ВР. Случаев падений, вегетативных реакций при нахождении пациентов в среде ВР не наблюдалось.

Учитывая хорошую переносимость пациентами погружения в среду ВР, им был проведен цикл тренировок - от 6 до 8 занятий длительностью 20,0±5,0 мин.

**Таблица 2**

**Показатели функции равновесия в виртуальной среде до начала и после тренировочного цикла, Me [10%; 90%], n=28**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели равновесия** | | **T, Z, p** |
| ПОК ПО1, см2 | 4,168 [0,154; 14,390] | Т=73, Z=1,737, p=0,083 |
| ПОК ПО1\_Т, см2 | 5,325 [0,542; 12,561] |
| ПОК ПО2, см2 | 8,253 [0,453; 12,633] | Т=69, Z=1,866, p=0,062 |
| ПОК ПО2, см2\_Т | 6,990 [0,193; 8,0,98] |
| ССП ПО1, °/с | 0,540 [0,151; 1,319] | Т=109,  Z=0,568, p=0,569 |
| ССП ПО1, °/с\_Т | 0,581 [0,125; 1,497] |
| ССП ПО2, ° /с | 0,669 [0,419; 1,701] | Т=76, Z=1,639, p=0,101 |
| ССП ПО2, °/с\_Т | 0,569 [0,136; 1,413] |
| Коэффициент S | 0,426 [0,017; 3,678] | Т=66,  Z=1,964, p=0,049 |
| Коэффициент S\_T | 1,252 [0,167; 2,795]\* |
| Коэффициент K | 0,774 [0,250; 1,359] | Т=56, Z=2,288, p=0,022 |
| Коэффициент К\_Т | 0,973 [0,493; 1,488]\* |

Примечания: Т - после цикла тренировок; \* значимые различия при р<0,05 по критерию Вилкоксона.

Представленные результаты в группе пациентов позволяют охарактеризо­вать состояние равновесия после цикла тренировок в среде. Так, ПОК ПО1\_Т после цикла тренировок в среде ВР имеет тенденцию к увеличению - 5,325 см2 [0,542; 12,561] (Т=73, Z=1,737, p=0,083), а после курса предъявления стимулов в среде ВР также имеет тенденцию к увеличению - 6,990 [0,193; 8,0,98] (W, Т = 69, Z=1,866, p=0,062), при этом коэффициент статистически достоверно при­близился к нормированному диапазону значений 0,8-1,1 и составил S=1,252 [0,167; 2,795] (W, Т = 66, Z=1,964, p=0,049), что характеризует улучшение функ­ции равновесия у пациентов.

ССП ПО1\_Т до начала тренировочного цикла в среде ВР составила 0,581°/с [0,125; 1,497], что значимо не отличается от ССП ПО1 (W, Т = 109, Z=0,568, p=0,569), после предъявления стимулов в среде ВР в ходе тренировочного цикла ССП ПО2\_Т составила 0,569°/с [0,136; 1,413] (W, Т = 76, Z=1,639, p=0,101), при этом коэффициент статистически достоверно достиг нормированного диапазона 0,8-1,1 и составил К\_Т = 0,973 [0,493; 1,488] (Т=56, Z=2,288, p=0,022), что характеризует устойчивое поддержание равновесия после курса прове­денных тренировок в среде ВР.

По итогам курса тренировок в среде ВР в группе отмечено улучшение об­щего состояния, повышение функциональной активности пациентов.

По шкале Рэнкина к окончанию курса тренировок средний балл снизился с 2 [1,0; 3,0] до 1 [0,0; 3,0] - отсутствие значимых нарушений жизнедеятельно­сти. Повседневная активность пациентов по индексу Бартела повысилась по­сле курса тренировок и составила 100,0 [90,0; 100,0] балла.

По шкале Берга статистически достоверно улучшился балл от исходного и повысился до 51,0 [45,0; 55,0] балла (Т=2,5, W=1,94, р=0,052). Нейропсихологи­ческий статус пациентов к концу тренировочного цикла остался на прежнем уровне и по шкале Бека составил 7 [6,0; 14,0] баллов. По всем этим представ­ленным шкалам получены очень близкие оценки, что может свидетельство­вать об объективности полученных результатов.

Проведен корреляционный анализ Спирмена показателей равновесия в среде ВР и возраста пациентов, нейропсихологического статуса пациентов, балльной оценки показателей повседневной активности и равновесия. Кор­реляционных связей между возрастом, нейропсихологическим статусом с по­казателями равновесия в среде ВР не установлено. Отмечена прямая корре­ляционная связь средней силы между ПОК 1 и ССП ПО1 и результатами оцен­ки шкалы Бека до начала тренировочного цикла (rs=0,559, p=0,030, и rs=0,543, p=0,036, соответственно), статистически значима.

**Обсуждение и выводы**

В ходе проведенного исследования получены новые данные, которые позволяют получить дополнительные инструментальные объективные пока­затели оценки состояния функции равновесия, учитывающие индивидуаль­ные особенности пациента в среде ВР. Так, состояние функции равновесия у пациентов улучшилось после курса тренировок в среде ВР, коэффициенты статистически достоверно изменились. Так, коэффициент К\_Т равен 0,973 [0,493; 1,488] (Т=56, Z=2,288, p=0,022), что характеризует устойчивое поддер­жание равновесия. Коэффициент S=1,252 [0,167; 2,795] (W, Т = 66, Z=1,964, p=0,049), что характеризует улучшение функции равновесия. По итогам курса тренировок в среде по шкале Рэнкина к окончанию курса тренировок сред­ний балл снизился с 2 [1,0; 3,0] до 1 [0,0; 3,0] (отсутствие симптоматики), по­вседневная активность пациентов по индексу Бартела повысилась после курса тренировок и составила 100,0 [90,0; 100,0] балла, по шкале Берга стати­стически достоверно улучшился балл от исходного и повысился до 51,0 [45,0; 55,0] (Т=2,5, W=1,94, р=0,052). Отсутствие корреляций показателей функции равновесия в среде ВР до и после тренинга с нейропсихологическим стату­сом пациентов открывает возможности использования игровых подходов в тренировках в среде ВР для разнонаправленного воздействия среды ВР на пациентов с последствиями инсульта.

В настоящее время среда ВР рассматривается как перспективный метод для формирования новых двигательных и когнитивных стереотипов с интеграцией постуральной оси пациента в схему тела пациентов, а также мультисенсорной стимуляции психических процессов [5]. Разработанный метод «ВРЗдоровье» воздействует на такие сенсорные модальности, как визуальная, аудиальная, вестибулярная. Также в ходе тренировок пациента корректируются: эмоцио­нальное состояние, когнитивные функции - внимание, исполнительные функ­ции, память (зрительная и вербальная), пространственное ориентирование, скорость реакций, поведенческие реакции - движение, поддержание позы, которые пациент может в дальнейшем реализовать в повседневной жизни.

Наличие систематизированного подхода при создании программы ре­абилитации в среде ВР и четкое понимание реакций организма, на которые оказывается воздействие, и их объективная оценка позволят расширить по­тенциал для будущих исследований с использованием как клинических шкал, так объективных нейрофизиологических методов.

**Литература**

1. Технологии виртуальной реальности в медицинской реабилитации, как пример современно информатизации здравоохранения / О. Э. Карпов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2020. - Т. 15, № 1. - С. 89-90.
2. Virtual reality: blessings and risk assessment / A. Sharma [et al.] // Indian. J. Sci. Technol. - 2018. - Vol. 11, iss. 20. - P. 1-20.
3. Virtual reality for persistent pain: a new direction for behavioral pain management / F. J. Keefe [et al.] // Pain. - 2012. - Vol. 153, iss. 11. - P. 2163-2166. - Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j>. pain.2012.05.030.
4. The impact of virtual reality on chronic pain / T. Jones, T. Moore, J. Choo // PLoS One. - 2016. - Vol. 11, iss. 12. - Mode of access: https:// doi.org/10.1371/journal. pone.0167523.
5. Movement visualisation in virtual reality rehabilitation of the lower limb: a systematic review / L. Ferreira dos Santos [et al.] // BioMed Eng OnLine. - 2016. - Vol. 15, iss. 3. - P. 144.
6. Does a combination of virtual reality, neuromodulation and neuroimaging provide a comprehensive platform for neurorehabilitation? - A narrative review of the literature / W. P. Teo [et al.] // Front Hum Neurosci. - 2016. - Vol. 10. - P. 284. - Mode of access: <https://doi.org/10.3389/> fnhum.2016.00284.
7. Cortical reorganization induced by virtual reality therapy in a child with hemiparetic cerebral palsy / S. H. You [et al.] // Dev Med Child Neurol. - 2005. - Vol. 47. - P. 628-635. - Mode of access: <https://doi.org/10.1017/> s0012162205001234.
8. A semiimmersive virtual reality incremental swing balance task activates prefrontal cortex: a functional near-infrared spectroscopy study / S. Basso Moro [et al.] // Neuroimage. - 2014. - Vol. 85. - P. 451-460. - Mode of access: https:// doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.031.
9. Virtual world’s research: past, present & future / R. Schroeder // J. Virtual. Worlds Res. - 2008. - Vol. 1, iss. 1. - P. 2-3.
10. Способ оценки состояния функции равновесия с использованием игровой виртуальной среды / М. П. Марьенко [и др.] //Официальный бюллетень. - 2020. - № 4. -С.42.
11. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации; под ред. А. Н. Бе­ловой, О. Н. Щепетовой. - М.: Антидор, 2002. - 440 c.
12. Модифицированная шкала Рэнкина - универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации / Е. В. Мельникова [и др.] // OnLine Consilium Medicum. - 2017. - № 19 (2.1). - С. 8-13.

УДК 616.74-009.1-07-08-092:615.372

Чернуха Т.Н., Лихачев С.А.

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

Charnukha Т., Likhachev S.

Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Нарушение сенсорного восприятия в клинической картине мышечных дистоний

Disturbance of Sensory Perception in Clinical

Feature of Dystonia

**Резюме**

Существует ряд публикаций о нарушении сенсорного восприятия при мы­шечных дистониях. Целью работы было изучение порогов тактильной и боле­вой чувствительности по данным эстезиометрии у пациентов с МД. Выполне­но определение порогов тактильной и болевой чувствительности на приборе «ЭстезиметрЭ-01» у пациентов с блефароспазмом, дистонией руки, спастиче­ской кривошеей. Было выявлено снижение порогов тактильной чувствитель­ности у пациентов с БФ по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с дистонией руки, спастической кривошеей установлено снижение порогов бо­левой чувствительности. Полученные данные в совокупности с литературны­ми сведениями позволяют предположить существование первичного дефекта в восприятии сенсорной информации у пациентов с мышечными дистониями. **Ключевые слова:** дистония, эстезиометрическое исследование, блефаро­спазм, дистония руки, спастическая кривошея.

**Abstract**

There are a number of publications on the abuse of sensory perception in dystonia. The aim of this work was to study the thresholds of tactile and pain sensitivity according to esthesiometry data in patients with dystonia. We have fulfilled a certain threshold of tactile and pain sensitivity on the device “EstezimetrE-01” in patients with blepharospasm, hand dystonia, spasmodic torticollis. We found threshold of tactile sensitivity in patients with blepharospasm compared with healthy persons.

We recorded a decrease in pain threshold in patients with dystonia hands and spasmodic torticollis. Based on the results esthesiometry patients with dystonia and literature we assumed the existence of a primary defect in the perception of sensory information in patients with dystonia.

**Keywords:** dystonia, esthesiometric examination.blepharospasm, hand dystonia, spasmodic torticollis.

Введение

Мышечная дистония (МД) характеризуется наличием непроизвольных со­кращений мышц, нерегулярно и неритмично повторяющимися изменениями мышечного тонуса, которые приводят к возникновению медленных враща­тельных гиперкинезов шеи, туловища и конечностей, формированием патоло­гических поз [1, 2]. Патогномоничным симптомом дистонии является наличие корригирующих жестов, позволяющих на время уменьшить выраженность насильственных движений [3]. Многие исследователи данного заболевания связывают такой феномен с тормозящим влиянием корригирующих жестов на возбудимость моторной коры, что указывает на вовлечение сенсорной сферы в механизмы формирования гиперкинеза [4]. S. Camargos и соавторы пред­положили, что корригирующие жесты уменьшают активацию дополнитель­ной моторной области и первичной сенсорной коры [5]. В дебюте БФ частой жалобой являются неприятные ощущения в глазах, многие пациенты со СК предъявляют жалобы на боли в шее, что косвенно указывает на нарушения в сенсорной сфере [6]. Наличие клинических признаков сенсорных нарушений было предпосылкой для инициирования проведения эстезиометрического исследования у пациентов с МД.

**Цель исследования**

Изучение порогов тактильной и болевой чувствительности по данным эстезиометрии у пациентов с МД.

**Материалы и методы**

В исследуемую группу вошли 185 пациентов с МД, в группу сравнения - 60 здоровых лиц, для сопоставления результатов обследования, полученных у пациентов с БФ, было обследовано 60 пациентов с гемифациальным спазмом. Для сравнения данных эстезиометрического исследования у пациентов со СК была включена дополнительная группа сравнения из 50 человек с невроло­гическими проявлениями остеохондроза ШОП. Контрольные группы по воз­расту и полу были идентичными (p>0,05).

Клиническое исследование пациентов с МД включало сбор жалоб, анам­неза, неврологический осмотр с описанием характера гиперкинеза. Интен­сивность болевого синдрома определялась с помощью визуально-аналого­вой шкалы (ВАШ), где выраженность болевого синдрома оценивалась в баллах от 0 до 10, где 0 баллов - отсутствие боли, а 10 соответствует резко выражен­ной нестерпимой боли [7].

Для определения порогов тактильной и болевой чувствительности ис­пользовали прибор «ЭстезиметрЭ-01» производства ОАО «МПОВТ», Республи­ка Беларусь. В приборе в качестве раздражителя используются электрические импульсы стабильного тока, величина и последовательность которых задается программой, сила тока изменяется в диапазоне от 0 до 2,55 мА. Показания эсте- зиметра регистрируются в миллиамперах, т. е. в абсолютных единицах силы тока, которые вызывают вначале тактильные, а затем и болевые ощущения.

Обследование проводили в изолированном помещении, чтобы устранить другие внешние раздражители: звуковые, световые и т. д. Исследования так­тильного и болевого порогов чувствительности проводились в следующих точках: в области медиальной части верхнего века, отступив 1,5 см вверх от внутреннего угла глаза, латеральной части верхнего и нижнего века, отсту­пив 1,5 см вверх и вниз от наружного угла глаза; области височной мышцы на 5 см выше проекции нижнечелюстного сустава, жевательной мышцы на 2 см выше края нижней челюсти, отступив на 3 см кнутри от угла нижней челю­сти; а также в области верхних конечностей по тыльной поверхности кисти на 5 см вниз от лучезапястного сустава, по внутренней и наружной поверхно­сти предплечья на 10 см вверх от лучезапястного сустава, по передней и зад­ней поверхности плеча на 10 см вверх от локтевого сустава, области верхней и нижней трети грудино-сосцевидно-ключичной мышцы, паравертебрально в проекции С3 и С6, в области верхней части трапециевидной мышцы с обеих сторон.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на осно­ве программы Statistica 8,0. При нормальном распределении признака резуль­таты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Критерий Краскела - Уоллиса использовался для анализа нескольких незави­симых выборок при различных дисперсиях исследуемых выборок. Для опре­деления связи между явлениями использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при Р<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Эстезиометрическое исследование выполнено у 185 пациентов с МД, средний возраст пациентов составил 52,6±13,7 года, соотношение женщин и мужчин - 1,4:1. По нозологическим формам пациенты распределились следу­ющим образом: 90 (48,65%) пациентов имели СК, у 61 (32,97%) пациента на­блюдался БФ, у 34 (18,38%) - дистония верхней конечности.

В результате исследования выявлены существенные различия поро­гов тактильной и болевой чувствительности в зависимости от пола, в связи с чем данные эстезиометрического исследования в группе мужчин и группеженщин анализировались отдельно. Пороги тактильной и болевой чувстви­тельности в исследуемой и контрольной группах в краниальной области представлены в табл. 1.

**Таблица 1**

**Пороги тактильной и болевой чувствительности в краниальной области у пациентов с БФ и контрольной группе, Me [25%; 75%]**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| uou | **Точки иссле­дования** | **Пациенты с БФ** | | **Здоровые лица, n=30** | | **Статистическая значимость по критерию Краскела - Уоллиса (р)** | |
| **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** |
| Мужчины, n=30 | Медиальная часть верхне­го века | 0,13  [0,12; 0,14] | 0,30  [0,28; 0,32] | 0,14  [0,13; 0,17] | 0,33  [0,29; 0,34] | **p=0,06\*** | p=0,76 |
| Латеральная часть верхне­го века | 0,13  [0,12; 0,13] | 0,29  [0,27; 0,31] | 0,14  [0,13; 0,16] | 0,32  [0,28; 0,36] | **p<0,01\*** | p=0,78 |
| Женщины, n=31 | Медиальная часть верхне­го века | 0,11  [0,10; 0,12] | 0,26  [0,23; 0,30] | 0,12  [0,11; 0,14] | 0,26  [0,23; 0,29] | **p<0,01\*** | p=0,79 |
| Латеральная часть верхне­го века | 0,11  [0,10; 0,12] | 0,27  [0,24; 0,31] | 0,12  [0,11; 0,14] | 0,28 [0,25; 0,30] | **p<0,01\*** | p=0,60 |

Примечание: \* статистическая значимость различия между группами р<0,05.

В группе пациентов с симптомами БФ выявлено уменьшение порогов ТЧ в области верхнего и нижнего века - как в группе мужчин, так и группе женщин. Так, порог ТЧ у мужчин в области латеральной части верхнего века составил 0,13 [0,12; 0,13] мА, у женщин - 0,11 [0,10; 0,12] мА, что было меньше по срав­нению с контрольной группой здоровых лиц, где порог ТЧ составил 0,14 [0,13; 0,15] мА и 0,14 [0,13; 0,15] мА соответственно (p<0,01).

Медиана степени выраженности БФ по шкале JRS составила 6,0 [5,0; 8,0] балла, корреляционной зависимости между степенью тяжести БФ по шкале JRS и порогом ТЧ выявлено не было (rs=0,17, p>0,05).

При попарном сравнении медиан порогов БЧ в группе пациентов с сим­птомами дистонии руки со стороны вовлеченной в гиперкинез конечности и со здоровой стороны выявлено снижение порога БЧ в области тыльной по­верхности кисти до 0,49 [0,48; 0,50] мА у мужчин и 0,46 [0,46; 0,47] мА у женщин (p<0,001). Пороги ТЧ и БЧ в области верхних конечностей в группе пациентов с дистонией верхней конечности и группе здоровых лиц представлены в табл. 2.

173

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **о с** | **Точки исследо­вания** | **Группа 1. Дистония конечности (вовлеченная рука)** | | **Группа 2. Дистония конечности (нево влечен­ная рука)** | | **Группа 3. Здоровые лица, п=30** | | **Статистическая значимость различия в группах по критерию Краскела - Уоллиса (Н, р)** | | | | | |
| **Группа 1-2** | | **Группа 1-3** | | **Группа 2-3** | |
| **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** |
| Мужчины, п=16 | Тыльная поверх­ность кисти | 0,31 [0,30;  0,32] | 0,49 [0,48;  0,50] | 0,29 [0,28;  0,31] | 0,59 [0,56;  0,62] | 0,30 [0,29;  0,31] | 0,64 [0,60;  0,67] | р=0,60 | р<0,01\* | р=0,79 | р<0,01\* | р=0,18 | р=0,79 |
| Наружная поверх­ность предпле­чья | 0,42 [0,41;  0,43] | 0,57 [0,56;  0,59] | 0,41 [0,40;  0,43] | 0,64 [0,62;  0,65] | 0,42 [0,41;  0,43] | 0,64 [0,63;  0,66] | р=0,43 | р<0,01\* | р=0,12 | р<0,01\* | р=0,29 | р=0,60 |
| Внутрен­няя по­верхность предпле­чья | 0,35 [0,35;  0,36] | 0,57 [0,56;  0,58] | 0,35 [0,34;  0,36] | 0,63 [0,62;  0,65] | 0,34 [0,34;  0,35] | 0,64 [0,63;  0,64] | р=0,79 | р<0,01\* | р=0,11 | р<0,01\* | р=0,42 | р=0,17 |

**Таблица 2**

**Пороги тактильной и болевой чувствительности в группе пациентов с дистонией верхней конечности и контрольной группе здоровых лиц. Me [25%; 75%]**

Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии

174

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **о с** | **Точки исследо­вания** | **Группа 1. Дистония конечности (вовлеченная рука)** | | **Группа 2. Дистония конечности (нево влечен­ная рука)** | | **Группа 3. Здоровые лица, п=30** | | **Статистическая значимость различия в группах по критерию Краскела - Уоллиса (Н, р)** | | | | | |
| **Группа 1-2** | | **Группа 1-3** | | **Группа 2-3** | |
| **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** | **ТЧ** | **БЧ** |
| Женщины, п=18 | Тыльная поверх­ность кисти | 0,28 [0,27;  0,30] | 0,46 [0,46; 0,47] | 0,27 [0,27;  0,28] | 0,57 [0,55;  0,59] | 0,30 [0,26;  0,30] | 0,61 [0,57;  0,63] | р=0,60 | р<0,01\* | р=0,19 | р<0,01\* | р<0,01\* | р=0,19 |
| Наружная поверх­ность предпле­чья | 0,38 [0,37;  0,40] | 0,55 [0,53;  0,56] | 0,39 [0,37;  0,40] | 0,6 [0,59; 0,63] | 0,38 [0,37;  0,41] | 0,62 [0,60;  0,64] | р=0,79 | р<0,01\* | р=0,12 | р<0,01\* | р=0,42 | р=0,28 |
| Внутрен­няя по­верхность предпле­чья | 0,33 [0,32;  0,33] | 0,54 [0,53;  0,55] | 0,32 [0,31;  0,33] | 0,58 [0,55;  0,62] | 0,31 [0,30;  0,34] | 0,57 [0,55;  0,60] | р=0,12 | **р<0,01\*** | р=0,59 | р<0,01\* | р=0,17 | р=0,12 |

Окончаниетаблицы 2

Примечание: \* статистическая значимость различия между группами р<0,05.

При сравнении порогов ТЧ у мужчин и у женщин со СК статистически значимых отличий по сравнению с группами сравнения выявлено не было (p>0,05). Сравнительная оценка порогов БЧ по данным эстезиометрического исследования выявила снижение порога восприятия боли у пациентов со СК по сравнению с группой здоровых лиц и группой пациентов с неврологиче­скими проявлениями остеохондроза ШОП (НОШОП). Уровень порога БЧ был ниже как в группе мужчин, так и в группе женщин, страдающих СК.

В группе женщин со СК наименьшие пороги БЧ зафиксированы в области верхней части грудино-сосцевидно-ключичной мышцы, контралатеральной повороту головы, что составило 0,31 [0,30; 0,34] мА и имело статистически зна­чимую разницу по сравнению с контрольными группами (p<0,05), аналогич­ные изменения порогов БЧ были выявлены у мужчин (p<0,01). В области пара­вертебральных точек на уровне С3 и С6, проекциях трапециевидной мышцы с обеих сторон шеи пороги БЧ были ниже в исследуемой группе как у мужчин, так и у женщин (p<0,03). При сравнении порогов БЧ в группе женщин со СК в области грудино-сосцевидно-ключичной мышцы на стороне поворота головы с контралатеральной повороту головы стороной выявлено снижение пока­зателя на контралатеральной стороне до 0,31 [0,30; 0,34] мА, по сравнению с противоположной стороной - 0,46 [0,45; 0,49] мА (p=0,021). Однако подобной тенденции в группе мужчин выявлено не было (p>0,05).

В группе мужчин со СК наименьшие значения порога БЧ отмечены в обла­сти грудино-сосцевидно-ключичной мышцы, что составило 0,65 [0,64; 0,68] мА с контралатеральной повороту головы и 0,66 [0,65; 0,69] мА со стороны по­ворота головы (p<0,001). В группе женщин со СК значения порога ТЧ коле­бались от 0,24 до 0,29 мА и медиана порога ТЧ составила 0,27 [0,26; 0,28] мА. По сравнению с группой здоровых лиц и группой пациентов с неврологиче­скими проявлениями остеохондроза ШОП статистически значимой разницы установлено не было, где показатели составили 0,28 [0,26; 0,29] и 0,28 [0,25; 0,30] мА соответственно (p>0,05).

У мужчин, страдающих СК, порог ТЧ был выше по сравнению с аналогич­ными параметрами в группе женщин и колебался от 0,32 до 0,42 мА, медиана порога ТЧ составила 0,38 [0,34; 0,41] мА (p<0,05). В группе мужчин при сравне­нии параметров в контрольной группе здоровых лиц и группе пациентов с не­врологическими проявлениями остеохондроза ШОП статистически значимой разницы установлено не было, показатели составили 0,36 [0,34; 0,40] и 0,37 [0,35; 0,41] мА соответственно (p>0,05).

При опросе пациентов со СК 78 (86,67%) человек предъявляли жалобы на боли в области мышц шеи. Как правило, пациенты характеризовали боль как диффузную, боль преобладала со стороны поворота или наклона головы. Оценка по шкале ВАШ до начала лечения БТА составила 4,0 [2,0; 5,0] балла, степень выраженности СК по шкале TWSTRS была равна 17,0 [16,0; 18,0] балла, причем корреляционной связи между степенью тяжести СК по шкале TWSTRS и уровнем боли по шкале ВАШ выявлено не было (rs=0,11, p>0,05). В группе пациентов (n=12), у которых отсутствовали жалобы на болевые ощущения, степень выраженности СК по шкале TWSTRS составила 17,0 [15,0; 18,0] балла, статистически значимых различий в группах пациентов, предъявляющих жа­лобы на боли, и пациентов с отсутствием жалоб на боль в уровне порогов БЧ не выявлено (p>0,05).

В научной литературе последних лет появилось понятие немоторных про­явлений МД [8]. В настоящее время на основе новых возможностей современ­ных нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований нака­пливается все больше доказательств о патологических отклонениях в сенсор­ной и проприоцептивной системах [9].

Наличие сенсорных нарушений может быть связано с поражением не­скольких звеньев нервной системы при передаче и обработке информации. Возможно наличие изменения чувствительности рецепторов вследствие мышечного сокращения, второй уровень, на котором может быть повреж­дение, - невральный, и третий - сегмент поражения возможен на уровне центральной нервной системы, так как сенсорная сфера участвует в плани­ровании последующих движений в норме.

N. Frima и соавт. (1997) выявили снижение вибрационной чувствительно­сти у пациентов с МД, причем нарушения наблюдались как в вовлеченных в дистонию сегментах тела, так и в непострадавших участках тела [10]. В другой работе, выполненной D. Bradley и соавт. (2011), выявлено нарушение времен­ной дискриминационной чувствительности на зрительные, тактильные сти­мулы [11].

Наличие нарушения сенсомоторной интеграции при МД подтверждается результатами функциональных нейровизуализационных методов исследо­вания, S. Butterworth и соавт. (2003) при выполнении функциональной МРТ продемонстрировали гиперактивность первичной сенсорной коры в ответ на выполнение как моторных, так и сенсорных задач [12]. Более поздние ис­следования с проведением функционального МРТ показали возникновение дополнительных очагов возбуждения в коре, мозжечке при выполнении мо­торных задач у пациентов с дистонией. Более того, известный эксперт в об­ласти исследования дистоний M. Hallett считает, что при отклонении в работе кортико-стриато-таламо-кортикальных циклов в качестве первых симптомов дистонии следует ожидать появления немоторных феноменов [13]. Данное предположение позволяет объяснить наличие таких симптомов, как диском­форт в области шеи за несколько месяцев до появления спастической криво­шеи, раздражение или сухость глаз до развития БФ.

Исследований, посвященных определению порогов тактильной чувстви­тельности, в литературе нет. Данные литературы по исследованию болевых порогов являются единичными. Боль является одной из распространенных жалоб, при цервикальной дистонии возникает у 70% пациентов и до 30% в фокальной дистонии руки и ПС [15]. F. Lobbez и соавторы (1996) описали сни­жение болевого порога давления при СК по сравнению со здоровыми лицами [16]. В другом исследовании было зарегистрировано снижение уровня боли и механической болевой чувствительности в пораженной стороне у пациентов с фокальной дистонией руки (Suttrup и др., 2011), но данный результат, воз­можно, обусловлен неоднократными инъекциями ботулотоксина типа А у этих пациентов [17].

Снижение порога тактильной чувствительности у пациентов с БФ свиде­тельствует о нарушении сенсорного восприятия, что может обуславливать наличие дополнительных жалоб, имеющих сенестопатические характеристи­ки: ощущение рези, жжения, песка в глазах. Полученные результаты могут ис­пользоваться для ранней диагностики БФ, проведение эстезиометрического исследования в дебюте заболевания позволяет установить снижение порогов ТЧ в периорбитальной области и может применяться в лечебных учреждени­ях неврологического профиля для дифференциальной диагностики началь­ных проявлений идиопатического БФ и гемифациального спазма [18].

При проведении эстезиометрического исследования выявлено снижение порогов болевой чувствительности у пациентов с дистоническим гиперкинезом верхних конечностей, изменения порогов тактильной чувствительности выяв­лено не было. Боль являлась одним из симптомов СК, установлено снижение порогов болевой чувствительности у пациентов со СК по сравнению с группой здоровых лиц и группой пациентов с неврологическими проявлениями остео­хондроза ШОП. Корреляции между интенсивностью болевого синдрома, степе­нью кривошеи и порогом болевой чувствительности установлено не было.

Полученные данные эстезиометрического исследования указывают на на­личие сенсорных нарушений у пациентов с МД и в совокупности с литератур­ными данными позволяют предположить существование первичного дефекта в восприятии сенсорной информации у пациентов с МД.

**Литература**

1. Залялова, З. А. Современные классификации мышечных дистоний, страте­гия лечения / З. А. Залялова // Журн. неврологии и психиатрии им. Корса­кова. - 2013. - Т. 113, № 3. - С. 85-89.
2. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update / A. Albanese [et al.] // Mov. Disord. - 2013. - Vol. 28, № 7. - P. 863-873.
3. Ramos, V. F. Tricks in dystonia: ordering the complexity / V. F. Ramos, B. I. Karp, M. Hallett // J. of Neurol. Neurosurg. and Psychiatry. - 2014. - Vol. 85, № 9. - P. 987-993.
4. Patel, N. Sensory aspects of movement disorders / N. Patel, J. Jankovic, M. Hallett//The Lancet Neurol. - 2014.-Vol. 13,№1.-P. 100-112.
5. Camargos, S. Understanding dystonia: diagnostic issues and how to overcome them / S. Camargos, F. Cardoso // Arq. de Neuropsiquiatr. - 2016. - Vol. 74, № 11. - P. 921-936.
6. Blepharospasm 40 years later / G. Defazio [et al.] // Mov. Disord. - 2017. - Vol. 32, № 4. - P. 498-509.
7. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form- 36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / G. A. Hawker [et al.] // Arthritis Care & Res. - 2011. - Vol. 63, suppl. 11. - P. 240-252.
8. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances / A. Conte [et al.] // Parkinsonism & Relat. Disord. - 2016. - Vol. 22, suppl. 1. - P. S111-S114.
9. Abnormal movement-related suppression of sensory evoked potentials in upper limb dystonia / A. Macerollo [et al.] // Eur. J. of Neurol. - 2016. - Vol. 23, № 3. - P. 562-568.
10. Frima, N. Abnormal vibration-induced illusion of movement in idiopathic focal dystonia: an endophenotypic marker? / N. Frima, J. Nasir, R. A. Grunewald // Mov. Disord. - 2008. - Vol. 23, № 3. - P. 373-377.
11. Temporal discrimination thresholds in adult-onset primary torsion dystonia: an analysis by task type and by dystonia phenotype / D. Bradley [et al.] // J. of Neurol. - 2012. - Vol. 259, № 1. - P. 77-82.
12. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study / S. Butterworth [et al.] // Mov. Disord. - 2003. - Vol. 18, № 6. - P. 673-682.
13. Patel, N. Sensory aspects of movement disorders / N. Patel, J. Jankovic, M. Hallett // The Lancet Neurol. - 2014. - Vol. 13, № 1. - P. 100-112.
14. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications / M. Stamelou [et al.] // Brain. - 2012. - Vol. 135, pt. 6. - P. 1668-1681.
15. Apartis, E. Clinical neurophysiology in movement disorders / E. Apartis // Handb. of Clin. Neurol. - 2013. - Vol. 111. - P. 87-92.
16. Pain perception in idiopathic cervical dystonia (spasmodic torticollis) / F. Lobbezoo [et al.] // Pain. - 1996. - Vol. 67, № 2-3. - P. 483-491.
17. Loss of sensory function in patients with idiopathic hand dystonia / I. Suttrup [et al.] // Mov. Disord. - 2011. - Vol. 26, № 1. - P. 107-113.
18. Лихачев, С. А. Дистонические гиперкинезы: классификация, клиническая картина, лечение / С. А. Лихачев, Т. Н. Чернуха. - Минск : Беларуская навука, 2018. - 383 c.

УДК 616.74-009::616.24-073.173

Галиевская О.В., Мальгина Е.В., Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.

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

Haliyeuskaya V., Malgina K., Rushkevich Yu., Likhachev S.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Функция внешнего дыхания у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (НМЗ)

Respiratory Function in Patients with Neuromuscular Diseases (NMD)

Резюме

Слабость дыхательной мускулатуры при нервно-мышечных заболеваниях (НМЗ) в большинстве случаев вызывает изменения функциональных параме­тров дыхания, которые можно выявить с помощью различных функциональ­ных методов исследования. На сегодняшний день спирометрия является наи­более простым и распространенным методом функциональной диагностики, который можно рассматривать как начальный этап выявления вентиляцион­ных нарушений. Она предназначена для измерения легочных объемов при различных дыхательных маневрах - как спокойных, так и форсированных. Диагностическая значимость спирометрии при НМЗ может варьировать не только от нозологии к нозологии, но и по мере прогрессирования отдельно взятого заболевания. Дыхательная недостаточность - самая распространен­ная причина смерти пациентов с НМЗ. Этот аспект требует постоянного мони­торинга и своевременной коррекции. Функциональное тестирование легких (спирометрия) является необходимой составляющей осмотра пациентов с за­болеваниями нейромышечного спектра, поскольку помогает оценить темпы прогрессирования заболевания и позволяет своевременно определить пока­зания к подключению методов дополнительной респираторной поддержки. Адекватная частота исследования респираторной системы пациентов с НМЗ не установлена и зависит от темпов прогрессирования заболевания и нару­шения функции легких. Сочетание спирометрии, пульсоксиметрии, капногра­фии и др. позволяет врачу определить время для организации респираторной поддержки. Инициация помощи пациентам с гипоксемией и гиперкапнией при НМЗ не означает обязательное использование в лечении кислорода, но должно включать техники, направленные на восстановление газообмена в альвеолах. Изолированное использование кислорода при гиповентиляции может приводить к гибели пациента.

**Ключевые слова:** нервно-мышечные заболевания, дыхательные нарушения, спирометрия.

Abstract

Weakness of the respiratory muscles in neuromuscular diseases (NMD) in most cases causes changes in the functional parameters of respiration, which can be detected using various functional research methods. To date, spirometry is the simplest and most common method of functional diagnostics, which can be considered as the initial stage of detection of ventilation disorders. It is designed to measure lung volumes during various breathing maneuvers, both calm and forced. The diagnostic significance of spirometry in NMD can vary not only from nosology to nosology, but also as the individual disease progresses. Respiratory failure is the most common cause of death in patients with NMD. This aspect requires constant monitoring and timely correction. Functional testing of the lungs (spirometry) is a necessary component of the examination of patients with neuromuscular spectrum diseases, as it helps to assess the rate of progression of the disease and allows you to timely determine the indications for connecting additional respiratory support methods. An adequate frequency of respiratory system examination in patients with NMD has not been established and depends on the rate of disease progression and lung function impairment. Combination of spirometry, pulse oximetry, capnography, etc. allows the doctor to determine the time to organize respiratory support. Initiation of care for patients with hypoxemia and hypercapnia in NMD does not mean mandatory use of oxygen in treatment, but should include techniques aimed at restoring gas exchange in the alveoli. Isolated use of oxygen during hypoventilation can lead to the death of the patient. **Keywords:** neuromuscular diseases, respiratory failure, spirometry.

Введение

Слабость дыхательной мускулатуры при нервно-мышечных заболева­ниях (НМЗ) отрицательно влияет на газообмен и вентиляционную функцию легких, возможность поддерживать тонус мышц верхних дыхательных путей, ослабляет функции защитных механизмов дыхательной системы, снижает эф­фективность очистки дыхательных путей от секрета и ослабляет поддержи­вающую функцию позвоночника. На дыхательной функции это сказывается гиповентиляцией, обструкцией верхних дыхательных путей, аспирационным синдромом, застоем мокроты и бронхолегочными инфекциями, а также воз­действием прогрессирующего сколиоза. Эти осложнения не исключают друг друга и часто сосуществуют, что ведет к прогрессирующей дыхательной не­достаточности. Дыхательная недостаточность - самая распространенная при­чина смерти пациентов с НМЗ [1, 2]. Так, при миотонической дистрофии 1-го типа, которая является наиболее распространенной мышечной дистрофией взрослых, уровень смертности в результате респираторных заболеваний ко­леблется от 51 до 76% [3].

Этот аспект требует постоянного мониторинга и своевременной коррек­ции. Функциональное тестирование легких (спирометрия) является необхо­димой составляющей осмотра пациентов с заболеваниями нейромышечного спектра, поскольку помогает оценить темпы прогрессирования заболевания и позволяет своевременно определить показания к подключению методов дополнительной респираторной поддержки: инсуффляции кислорода (вду­вание газовой смеси в легкие пациента) и/или вспомогательной вентиляции (CPAP - искусственная вентиляция легких с постоянным положительным дав­лением, BiPAP - искусственная вентиляция легких с перемежающимся поло­жительным давлением в дыхательных путях) [4, 5]. Спирометрия - это один из самых доступных методов оценки функции дыхания у пациентов с НМЗ.

**Цель исследования**

Исследовать характеристики и выявить особенности внешнего дыхания у пациентов с НМЗ по сравнению с контрольной группой методом спирометрии.

**Материалы и методы**

В нашем исследовании спирометрия проведена 30 пациентам с НМЗ: 15 (50%) мужчин и 15 (50%) женщин, медиана возраста составила 54,0 [42,0; 60,0] года, ИМТ - 25,5 [21,0; 29,0] кг/м2. Среди пациентов с НМЗ 9 (30%) человек имеют диагноз «генерализованная форма миастении гравис» (МГ), 9 (30%) - боковой амиотрофический склероз (БАС), 2 (6,7%) - первичный боковой склероз, 3 (10%) - миодистрофия, 2 (6,7%) - бульбоспинальная амиотрофия, 2 (6,7%) - спинальная амиотрофия, 1 (3,3%) - дистрофическая миотония, 1 (3,3%) - митохондриальная миопатия, 1 (3,3%) - вторичная миопатия.

Группу контроля составили 20 добровольцев без патологии органов дыха­ния: 7 (35%) мужчин, 13 (65%) женщин. Медиана возраста составила 37,5 [32,0; 53,0] года, ИМТ - 26,5 [23,5; 30,5] кг/м2. Различия между основной и контроль­ной группами по полу (х2, p=,387), по возрасту (U, p=0,072) и ИМТ (U, p=0,170) статистически незначимы.

Проводилось изучение функции внешнего дыхания (ФВД) пациентов с НМЗ на основании спирометрии - метода исследования функции легких, включающего измерение объемных и скоростных показателей дыхания. В работе был использован аппарат отечественного производства МАС-2

БМ (см. рисунок). Во время процедуры проводился автоматический контроль качества выполнения тестов. Интерпретация результатов проводилась при со­поставлении полученных показателей с должными величинами. Основными спирометрическими показателями являются жизненная емкость легких (ЖЕЛ, VC), представляющая собой максимальный объем воздуха, который можно выдохнуть после максимального вдоха, и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, FVC) - объем выдыхаемого воздуха после максимального вдоха с максимально возможной скоростью. Другие спирометрические показатели: резервный объем вдоха - РО(вд), резервный объем выдоха - РО(выд), дыха­тельный объем - ДО, минутный объем дыхания - МОД (количество вдыхае­мого или выдыхаемого воздуха за 1 минуту) и частота дыхания (ЧД) в минуту, имеют значительно меньшее значение и зависят от многих инструментальных и методических факторов.

Наиболее информативным показателем форсированной пневмотахоме­трии является объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1, FEV1). Этот показатель представляет собой объем воздуха, выдохнутого за 1-ю се­кунду форсированного выдоха. Другая важная пневмотахометрическая вели­чина - объемная скорость потока в средней части экспираторного маневра, представляющая собой форсированный экспираторный поток между 25 и 75% ФЖЕЛ (СОС25-75, FEF25-75%). С помощью этого показателя оценивается средняя объемная скорость воздушного потока.

Пиковый экспираторный поток (ПОСвыд, PEF) - это максимальный поток во время маневра форсированного выдоха, начинающегося из положения полного вдоха. Показатель отражает калибр «центральных» дыхательных пу­тей и силу, развиваемую экспираторными мышцами.



**Проведение спирометрии с использованием аппарата МАС-2 БМ**

Важными показателями, позволяющими разграничить обструктивные и рестриктивные процессы, являются процентное отношение ОФВ1/ЖЕЛ (FEV1/ VC) - индекс Тиффно и ОФВ1/ФЖЕЛ (FEV1/FVC).

При анализе показателей спирометрии учитывается лучшая попытка про­веденной пробы (лучш) в соответствующих единицах измерения, а также в процентах от должных величин для конкретного испытуемого.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с при­менением пакетов прикладных программ Statistica 10.0. Для проверки нор­мальности распределения количественных данных использовали критерий Шапиро - Уилка. При распределении признака, отличном от нормального, результаты представляли в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me [LQ; UQ]). Применяли критерий Манна - Уитни. Качественные данные сравнивали с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия согласия х2. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в ис­следовании принимался равным 0,05.

**Результаты**

При исследовании ФВД пациентов с НМЗ выявлены значимые отклонения основных показателей спирограммы по сравнению с группой контроля в виде снижения уровня ряда основных показателей (см. таблицу).

В группе НМЗ были значимо снижены показатели ЖЕЛ, л лучш (U, p=0,038), ЖЕЛ, л % (U, p=0,006), ФЖЕЛ, л лучш (U, p=0,002), ФЖЕЛ, л % (U, p=0,0002), ОФВ1, л лучш (U, p=0,0005), ОФВ1, л % (U, p=0,001), МОС75, л/с лучш (U, p=0,026), СОС25-75, л/с лучш (U, p=0,018), СОС25-75, л/с % (U, p=0,046).

Выявленное снижение показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ указывает на недоста­точное усилие, которое может развить пациент при максимальном вдохе и выдохе в покое и при форсированном выдохе, что обусловлено слабостью дыхательной мускулатуры при НМЗ. Снижение ЖЕЛ ниже 80% выявлено бо­лее чем у 2/3 пациентов - 21 (70%), а в группе контроля у 5 (25%) человек по­лученное различие было подтверждено статистически (х2, p=,003). Снижение ФЖЕЛ ниже 80% выявлено почти у каждого второго пациента с НМЗ - 14 (47%), в группе контроля у 1 (5%) человека, что также было подтверждено статисти­чески (х2, p=,002).

Важным и высокоинформативным показателем спирограммы является ОФВ1, характеризующий максимальный объем воздуха, который можно вы­дохнуть за первую секунду во время форсированного выдоха. Нами выявле­но значимое снижение ОФВ1, л лучш (U, p=0,0005) и ОФВ1, л % (U, p=0,001), что отражает слабость выдоха у пациентов основной группы за счет слабости экспираторных мышц. Снижение ОФВ1 ниже 75% выявлено у 1/3 пациентов основной группы - 10 (33%), в контрольной - у 1 (5%), данные различия стати­стически значимы (х2, p=,037).

**Параметры спирометрии пациентов основной и контрольной групп, Ме [LQ; UQ]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **НМЗ, n=30** | **Контроль, n=20** | **U, р** |
| ЖЕЛ, л лучш | 3,1 [2,5; 3,9]\* | 3,9 [3,5; 4,2] | 0,038 |
| ЖЕЛ, л % | 72,0 [64,0; 83,0]\* | 88,0 [79,5; 98,5] | 0,006 |
| ДО, л лучш | 0,8 [0,7; 1,3] | 1,1 [0,8; 1,4] | 0,274 |
| ДО, л % | 117,0 [88,0; 209,0] | 172,0 [111,0; 225,5] | 0,311 |
| ФЖЕЛ, л лучш | 3,0 [2,6; 3,8]\* | 3,9 [3,8; 4,1] | 0,002 |
| ФЖЕЛ, л % | 80,5 [67,0; 89,0]\* | 96,0 [91,0; 108,0] | 0,0002 |
| ОФВ1, л лучш | 2,8 [2,1; 3,1]\* | 3,3 [3,0; 3,7] | 0,0005 |
| ОФВ1, л % | 80,5 [67,0; 99,0]\* | 100,5 [92,5; 112,0] | 0,001 |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, % лучш | 86,5 [81,0; 90,0] | 86,0 [82,5; 88,5] | 0,717 |
| Индекс Тиффно, % лучш | 85,0 [77,0; 95,0] | 87,0 [84,5; 101,0] | 0,226 |
| ПОСвыд, л/с лучш | 5,4 [4,3; 6,9] | 6,0 [5,1; 6,6] | 0,360 |
| ПОСвыд, л/с % | 74,0 [50,0; 84,0] | 74,0 [64,0; 80,0] | 0,868 |
| ПОСвд, л/с лучш | 3,2 [1,7; 3,7] | 3,6 [3,1; 4,4] | 0,061 |
| МОС25, л/с лучш | 5,2 [3,8; 6,0] | 5,5 [4,9; 6,1] | 0,320 |
| МОС25, л/с % | 76,5 [53,0; 90,0] | 79,5 [65,0; 84,0] | 0,687 |
| МОС50, л/с лучш | 3,9 [2,9; 4,7] | 4,3 [3,4; 5,3] | 0,204 |
| МОС50, л/с % | 79,5 [62,0; 104,0] | 89,0 [70,0; 112,5] | 0,275 |
| МОС75, л/с лучш | 1,4 [0,9; 2,3]\* | 2,0 [1,6; 2,7] | 0,026 |
| МОС75, л/с % | 71,5 [49,0; 106,0] | 101,0 [84,5; 125,0] | 0,058 |
| СОС25-75, л/с лучш | 3,0 [2,4; 3,9]\* | 3,8 [3,4; 4,8] | 0,018 |
| СОС25-75, л/с % | 78,5 [61,0; 102,0]\* | 104,5 [79,5; 114,5] | 0,046 |

Примечание: \* значимые различия при р<0,05 (по критерию Манна - Уитни).

Кроме того, получено значимое снижение показателя, характеризующего максимальную объемную скорость выдоха на уровне мелких бронхов (МОС75, л/с лучш) в основной группе по сравнению с контрольной (U, p=0,026), что мо­жет указывать на начальные проявления бронхиальной обструкции.

Также выявлено значимое снижение СОС25-75, л/с лучш (U, p=0,018) и СОС25-75, л/с % (U, p=0,046). Данный показатель описывает среднюю объем­ную скорость форсированного выдоха на уровне от 25 до 75% ФЖЕЛ и ото­бражает состояние проходимости мелких бронхов и бронхиол. Снижение по­следних двух показателей у пациентов с НМЗ может указывать на наличие ос­ложнений в виде скопления трудноотделяемой мокроты в просвете бронхов.

Ценными показателями, позволяющими определить тип нарушений ды­хания, являются ОФВ1/ФЖЕЛ и индекс Тиффно, которые в нашем исследова­нии соответствовали нормальным значениям, что характерно для отсутствия обструктивных нарушений. Полученные данные подчеркивают преобладание рестриктивного типа дыхательных нарушений среди пациентов основной группы.

Полученные результаты исследования вызваны наличием альвеолярной гиповентиляции у пациентов основной группы, что обусловлено ограничени­ем наполнения легких вследствие мышечной слабости дыхательной мускула­туры и развитием рестриктивного типа дыхательных нарушений.

**Обсуждение и заключение**

В основе патогенеза дыхательных расстройств при НМЗ лежит развитие альвеолярной гиповентиляции [6, 7], которая при медленно прогрессирую­щих НМЗ зачастую остается недиагностированной и нелеченой до эпизода развития острой дыхательной недостаточности (чаще на фоне инфекционно­го поражения верхних дыхательных путей и затруднения элиминации трахео­бронхиального секрета, что обусловлено слабостью экспираторной мускула­туры) [6]. Результатом гиповентиляции является нарушение газового состава крови (гипоксемия и гиперкапния), что неизбежно при прогрессирующем поражении дыхательных мышц [6]. При повторных инфекционных процессах в легких (из-за неэффективного кашля и аспирации вследствие нарушения глотания) гипоксемия может быть также объяснена наличием вентиляционно­перфузионного дисбаланса [6].

В конечном итоге при НМЗ снижается ЖЕЛ и общая емкость легких, тем не менее данные параметры нечувствительны, поскольку могут сохраняться в пределах нормальных значений при наличии нарушений функции легких, выявленных при проведении других исследований [6].

Так, снижение ЖЕЛ может быть выявлено только при снижении мышечной силы до 50% от должной. Тем не менее спирометрия является важным инстру­ментом исследования динамики функции легких, особенно у более тяжелых пациентов [6].

Изучение таких показателей, как ОФВ1, ФЖЕЛ, особенно актуально у лиц с НМЗ. Они часто снижаются по сравнению со здоровыми контрольными груп­пами, поскольку определяются силой мышц вдоха и выдоха, а также подат­ливостью грудной стенки и легких [8]. Так, в нашем исследовании было полу­чено значимое снижение ФЖЕЛ (U, p=0,0002) и ОФВ1 (U, p=0,001) в основной группе.

ОФВ1 уменьшается пропорционально ФЖЕЛ. Поэтому соотношение ОФВ1/ ФЖЕЛ обычно остается в пределах нормы (то есть 80-100%) или даже может быть высоким. Эта совокупность результатов спирометрии классифицируется как соответствующая рестриктивному заболеванию легких [8] и сопоставима с результатами нашего исследования (ОФВ1/ФЖЕЛ = 86,5% у пациентов основ­ной группы).

Несмотря на то что ОФВ1 и ФЖЕЛ постоянно снижаются у пациентов с НМЗ, тяжесть любой спирометрической аномалии (рестриктивной или обструктив­ной) основана только на ОФВ1, в результате чего легкая степень прогнозиру­ется при ОФВ1 более 70%; умеренная - 60-69%; умеренно тяжелая - 50-59%; тяжелая - 35-49% и очень тяжелая - менее 35% [9]. В нашем исследовании снижение ОФВ1 ниже 75% было выявлено у 10 (33%) пациентов с НМЗ, из них легкие нарушения выявлены у 1 (10%) пациента, умеренные и умеренно тяже­лые - у 6 (60%), очень тяжелые - у 3(30%). Полученные результаты подчеркива­ют важность мониторинга данного показателя, который оказался сниженным у каждого третьего обследованного.

В отличие от ФЖЕЛ, при измерении ЖЕЛ не требуется усилия, поэтому даже дети с НМЗ, испытывающие трудности с выполнением силового маневра, могут быть обследованы с измерением ЖЕЛ [8]. Фактически ЖЕЛ следует из­мерять у всех пациентов с НМЗ в рамках респираторной оценки [8]. Это может быть особенно полезно при мониторинге прогрессирования заболевания, по­скольку было показано, что ЖЕЛ тесно коррелирует с наличием инфекции в легких и длительностью лечения антибиотиками [10]. Кроме того, снижение ЖЕЛ на 25% и более при выполнении спирометрии лежа по сравнению с вер­тикальным положением позволяет определить, существует ли диафрагмаль­ная слабость [10].

Диагностическая значимость спирометрии при НМЗ может варьировать не только от нозологии к нозологии, но и по мере прогрессирования отдельно взятого заболевания. Так, при МГ поражение дыхательных мышц наблюдается только у 1-4% пациентов на ранних стадиях заболевания, при этом на более поздних сроках клинические нарушения этих мышц выявляются у 60-80% па­циентов [7]. Также известно, что около 30-40% пациентов с генерализованной формой МГ имеют те или иные респираторные осложнения в течение заболе­вания [7]. Важность оценки функции внешнего дыхания при МГ была показана в работе Freitas Fregonezi и соавторов, которые обследовали группу из 20 па­циентов с генерализованной формой МГ (11а и II6 классы тяжести). Все пациен­ты были клинически стабильны, без признаков дыхательной недостаточности, без изменений при полисомнографическом исследовании и с нормальным газовым составом крови. При исследовании показателей спирометрии было выявлено снижение общей емкости легких, которая складывается из ЖЕЛ (снижение данного показателя указывает на слабость инспираторной муску­латуры) и резидуального объема (объем воздуха, который остается в легких после глубокого выдоха и повышается или остается без изменений при сниже­нии силы экспираторных мышц). Снижение общей емкости легких указывает на рестриктивный паттерн нарушений, а при изучении влияния параметров ФВД на качество жизни была показана тесная корреляция за счет физического компонента здоровья [7].

Адекватная частота исследования респираторной системы пациентов НМЗ не установлена и зависит от темпов прогрессирования заболевания и нарушения функции легких. Сочетание спирометрии, пульсоксиметрии, кап­нографии и др. позволяет врачу определить время для организации респира­торной поддержки. Инициация помощи пациентам с гипоксемией и гиперкап­нией при НМЗ не означает обязательное использование в лечении кислорода, но должна включать техники, направленные на восстановление газообмена в альвеолах. Изолированное использование кислорода при гиповентиляции может приводить к гибели пациента [6].

**Литература**

1. Dubowitz, V. Chaos in the classification of SMA: a possible resolution / V. Dubowitz // Neuromuscul Disord. - 1995. - Vol. 5. - P. 3-5.
2. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy / C. Ioos [et al.] // Chest. - 2004. - Vol. 126. - P. 831-837.
3. Prevalence and predictor factors of respiratory impairment in a large cohort of patients with Myotonic Dystrophy type 1 (DM1): A retrospective, cross sectional study / R. Salvatore, D. M. Giacomo, R. Martina // Journal of the Neurological Sciences. - 2019. - Vol. 399. - P. 118-124.
4. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care / K. Bushby [et al.] // Lancet Neurol. - 2010. - Vol. 9. - P. 77-93.
5. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients / L. Passamano, A. Taglia, A. Palladino // Acta Myologica. - 2012. - Vol. 31. - P. 121-125.
6. Chronic respiratory failure in patients with neuromuscular diseases: diagnosis and treatment / I. Paschoal, W. Villalba, M. Pereira // J. Bras Pneumol. - 2007. - Vol. 33. - P. 81-92.
7. The Relationship Between Lung Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Generalized Myasthenia Gravis / G. A. de Freitas Fregonezi [et al.] // Arch Bronconeumol. - 2006. - Vol. 42. - P. 218-224.
8. Respiratory Diagnostic Tools in Neuromuscular Disease / J. Chiang, K. Mehta, R. Amin // Children. - 2018. - Vol. 5. - P. 78.
9. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino [et al.] // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 26. - P. 948-968.
10. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders / C. Dohna-Schwake [et al.] // Neuromuscul. Disord. - 2006. - vol. 16. - P. 325-328.

УДК 616.711.1-009.7-036.12

Борисенко А.В.

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

Borisenko A.

National Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

Коморбидные факторы и их влияние на течение некоторых цервикогенных хронических болевых синдромов

Comorbid Factors and it’s Influence on the Flow of Some Cervicogenic Pain Syndroms

**Резюме**

Исследование, основанное на анализе данных клинического обследова­ния, мануальной диагностики, рентгенографии шейного отдела позвоночни­ка у 158 пациентов с некоторыми хроническими цервикогенными болевыми синдромами, позволило установить значимые коморбидные факторы и сопут­ствующие заболевания, которые оказывают влияние на клиническую картину основного заболевания, определяют ее полиморфизм, являются причиной хронического течения заболевания и влияют на эффективность проводимой терапии.

**Ключевые слова:** хронические цервикогенные болевые синдромы, комор- бидные факторы, патофизиологические механизмы.

**Abstract**

Based on analysis of the clinical examination, manual diagnostics, radiography of the cervical spine in 158 patients with some chronic cervicogenic pain syndroms, the research could find significant co-morbid factors and associated diseases that influence the clinical picture of the main disease, define it’s polymorphism, causes chronic disease and have an impact on the the efficiency of the therapy being performed.

**Keywords:** chronic cervicogenic pain syndroms, co-morbid factors, pathophysiological mechanisms.

Введение

По данным эпидемиологических исследований, боль в шее периодически наблюдается у 70% взрослого населения, в течение года отмечают до 40%, и имеет тенденцию к хронизации более чем в 60% случаев [1]. Основными причинами боли при цервикогенных болевых синдромах являются наруше­ния функции и структуры мышц и фиброзных тканей шеи и плечевого пояса, патобиомеханические и дегенеративно-дистрофические изменения в позво­ночно-двигательных сегментах (ПДС), дегенерация межпозвонковых дисков, ноцицептивная ирритация из поврежденных тканей и структур ПДС, мышц и фиброзных тканей шеи [2-4]. К неврологическим синдромам, в формиро­вании клинической картины которых могут принимать участие различные цервикогенные факторы (нейрогенные, вертеброгенные, сосудистые, веге­тативные и др.), относятся цервикалгия, цервикобрахиалгия (ЦБА), цервико- краниалгия (ЦКА), миофасциальный болевой синдром (МФБС), цервикогенная головная боль, мигрень, головная боль напряжения (ГБН). Многообразие цер- викогенных болевых синдромов и полиморфизм клинической картины объ­ясняются анатомо-физиологическими особенностями краниовертебральной области и шеи. К ним относят расположение крупных магистральных сосудов вблизи костных структур, мышц и связок шеи, наличие симпатического пери­артериального сплетения, ноцицептивных и проприоцептивных рецепторов в мышцах, суставных капсулах, связочном аппарате шеи, наличие двунаправ­ленных взаимоотношений тригеминальных афферентов и афферентов из трех верхних шейных нервов в тригеминально-цервикальном комплексе [1, 5, 6]. По данным нейрофизиологических исследований, при боли в шее избыточная ноцицептивная афферентация из структур шеи и краниоцервикальной об­ласти вносит существенный вклад в формирование клинической картины за­болевания [7]. Актуальность изучения хронических цервикогенных болевых синдромов определяется широкой распространенностью среди лиц всех воз­растов, полиморфизмом клинической симптоматики, многофакторностью и сложностью механизмов патогенеза, наличием сопутствующих коморбидных расстройств, прогредиентностью течения, резистентностью к терапии, высо­кими показателями временной нетрудоспособности, большими затратами на диагностику и лечение [1, 5, 7-10].

**Цель исследования**

Изучить влияние различных коморбидных факторов на течение некото­рых цервикогенных хронических болевых синдромов.

**Материалы и методы**

Под наблюдением было 158 пациентов с различными цервикогенными болевыми синдромами в возрасте от 25 до 57 лет, средний возраст соста­вил 41,5±0,75 года. ЦБА диагностирована у 59 (37,3%) обследованных, ЦКА - у 48 (30,4%), хроническая мигрень (ХМ) - у 51 (32,3%). Клинический диагноз выставлялся на основании критериев ICHD-3. Всем пациентам проводились неврологическое обследование, мануальная диагностика (МД), рентгеногра­фия шейного отдела позвоночника с функциональными пробами.

**Результаты и обсуждение**

Хроническое течение заболевания с длительностью болевого синдро­ма более трех месяцев различной степени выраженности наблюдалось у 51 (86,4%) пациента с ЦБА, у 39 (81,3%) с ЦКА. В группе пациентов с рефлектор­ными вертеброгенными синдромами 85 (79,4%) человек предъявляли жало­бы на приступы головной боли, 91 (85,0%) - на приступы головокружения. У пациентов с ХМ при обследовании выявлялся ряд сопутствующих заболе­ваний, осложняющих течение основного заболевания. Так, вертеброгенные рефлекторные болевые синдромы наблюдались у 10 (19,6%) пациентов, ГБН - у 12 (23,5%), вегетососудистая дистония - у 11 (21,6%), МФБС - у 2 (3,9%). Кли­нические признаки вегетососудистой дистонии выявлялись и в группе паци­ентов с вертеброгенными рефлекторными синдромами, у 10 (16,9%) с ЦБА, у 12 (25,0%) с ЦКА.

Признаки генетически детерминированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), проявляющейся в различной степени выраженности гипермо­бильности позвоночника и периферических суставов, плоскостопия, дефор­мации грудной клетки и повышенной эластичности фиброзных тканей, были выявлены у 17 (33,3%) пациентов с ХМ, у 13 (22,0%) - с ЦБА, у 15 (31,3%) - с ЦКА.

Функциональные блокады ПДС шейного, грудного отделов, переходных зон позвоночника выявлялись у всех пациентов. Функциональные наруше­ния подвижности краниоцервикального перехода, как правило, двухсторон­ние, были диагностированы у 34 (66,6%) пациентов с ХМ, у 48 (81,4%) - с ЦБА, у 41 (85,4%) - с ЦКА.

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава в виде уменьшения или увеличения объема движений выявлена у 25 (49,0%) пациентов с ХМ, у 14 (13,1%) с вертеброгенными болевыми рефлекторными синдромами.

Миофасциальные гипертонусы (МФГ) различной степени болезненности выявлялись у всех пациентов изучаемых групп. Количество определяемых мио­фасциальных гипертонусов варьировало от 3 до 12.

У пациентов с ХМ активные триггерные точки (ТТ) в количестве от 1 до 8 выявлены у 39 (76,5%) пациентов, латентные в количестве от 1 до 8 - у 48 (94,1%), только латентные - у 11 (21,6%) обследованных. У пациентов с вертеброгенными рефлекторными синдромами активные ТТ в количестве от 1 до 8 выявлены у 86 (80,4%), латентные - у 83 (77,6%), только латентные - у 10 (9,3%) обследованных.

Для оценки вклада миофасциальных мышечных уплотнений в формиро­вание болевого синдрома при ХМ и вертеброгенных рефлекторных болевых синдромах проводилась их пальпация, оценивались характер отраженной или вызванной боли, ее изменение. Локализация отраженной и вызываемой боли при стимуляции активных ТТ соответствовала локализации клинических проявлений боли у 19 (48,7%) обследованных пациентов с ХМ и у 79 (69,9%) с вертеброгенными болевыми синдромами.

По данным рентгенографии шейного отдела позвоночника дегенератив­но-дистрофические изменения различной степени выраженности выявля­лись у всех обследованных пациентов. При этом выраженность дегенера­тивно-дистрофических изменений соответствовала I стадии остеохондроза у 10 (16,9%) обследованных с ЦБА, у 18 (37,5%) с ЦКА, у 4 (7,8%) с ХМ, II ста­дии - у 25 (42,4%) пациентов с ЦБА, у 18 (37,5%) с ЦКА, у 26 (51,0%) с ХМ, III стадии - у 19 (32,2%) обследованных с ЦБА, у 10 (20,8%) с ЦКА, у 18 (35,3%) с ХМ, IV стадии остеохондроза у 5 (8,5%) пациентов с ЦБА, у 2 (4,2%) с ЦКА, у 3 (5,9%) с ХМ. Рентгенологические признаки нестабильности ПДС определены у 8,5% пациентов с ЦБА, у 20,8% с ЦКА, у 32,4% обследованных с ХМ. Аномалия Ки- мерли выявлялась у 25,4% пациентов с ЦБА, у 37,5% с ЦКА, у 42,9% с ХМ.

**Заключение**

Проведенное исследование показало, что при клиническом обследо­вании у пациентов с цервикогенными болевыми синдромами выявляются многочисленные коморбидные факторы, оказывающие влияние на клини­ческую картину и течение заболевания, патофизиологические механизмы возникновения боли, а также сопутствующие заболевания. Вертеброген- ные рефлекторные синдромы имелись у 19,6%, ГБН у 23,5%, вегетососу­дистая дистония у 21,6%, МФБС у 2 (3,9%) обследованных пациентов с ХМ. 79,4% пациентов с рефлекторными вертеброгенными синдромами предъ­являли жалобы на приступы головной боли, 85,0% - на головокружение. Клинические признаки вегетососудистой дистонии в этой группе выяв­лялись у 20,6%. Дегенеративно-дистрофические изменения шейного от­дела позвоночника различной степени выраженности выявлялись у всех обследованных. Нестабильность ПДС установлена у 8,5% пациентов с ЦБА, у 20,8% с ЦКА, у 32,4% обследованных с ХМ, аномалия Кимерли - у 25,4% па­циентов с ЦБА, у 37,5% с ЦКА, у 42,9% с ХМ. Признаки ДСТ были выявлены у 33,3% пациентов с ХМ, у 22,0% с ЦБА, у 31,3% с ЦКА. Функциональные нару­шения подвижности краниоцервикального перехода выявлялись у 66,6%, пациентов с ХМ, у 81,4% с ЦБА, у 85,4% с ЦКА. У 76,5% пациентов с ХМ и 80,4% с вертеброгенными рефлекторными синдромами выявлялись актив­ные ТТ, при этом локализация отраженной и вызываемой боли при стиму­ляции ТТ соответствовала локализации клинических проявлений боли у 19 (48,7%) обследованных пациентов с ХМ и у 79 (69,9%) с вертеброгенными болевыми синдромами.

Анализ клинических проявлений и коморбидных факторов у пациентов изучаемых групп показывает, что выявляемые патобиомеханические нару­шения ПДС, дегенеративно-дистрофические изменения, аномалии развития шейного отдела позвоночника, миофасциальные мышечные уплотнения, функциональные нарушения подвижности краниовертебральной области мо­гут выступать как самостоятельные причины боли. Это оказывает влияние на клиническую картину, определяет ее полиморфизм, является причиной хро­нического течения заболевания, что влияет на эффективность проводимой терапии. Выявляемые коморбидные факторы могут быть причиной сопутству­ющих заболеваний, осложняющих клиническую картину основного заболева­ния. Наличие хронических функциональных и структурных нарушений в ПДС шейного отдела позвоночника, мышцах и фиброзных тканях шеи и плечевого пояса, вегетативная дисфункция, ДСТ также могут способствовать хронизации заболевания и выступать причиной сенситизации.

В соответствии с современными представлениями в основе патогенеза хронических болевых синдромов могут лежать два основных механизма - сенситизация ноцицептивных структур и снижение активности антиноцицеп- тивных отделов ЦНС. Центральная сенситизация является одним из основных механизмов поддержания хронической боли. При ее наличии утрачивается зависимость от периферических пусковых факторов, развивается резистент­ность к терапии. При центральной сенситизации спонтанная боль может воз­никать без периферического повреждения, развиваются вторичная гипер- альгезия (расширение области первичной боли), аллодиния (возникновение боли при неболевом раздражении), происходит снижение болевых порогов в неболевой области и отмечается феномен WIND-up (при котором каждый последующий импульс воспринимается интенсивнее). При развитии сенсити- зации любой из выявляемых коморбидных факторов может выступать тригге­ром хронического болевого синдрома.

**Литература**

1. Табеева, Г. Р. Цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикогенные голов­ные боли / Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2014. - №2. - С. 90-96.
2. Ситель, А. Б. Мануальная терапия / А. Б. Ситель // Мануальная терапия. - 2015. - № 3. - С. 31-51.
3. Цервикогенное головокружение с точки зрения мануального терапевта / М. В. Тардов [и др.] // Мануальная терапия. - 2017. - № 1. - С. 3-12.
4. Иваничев, Г. А. Клинические болевые мышечные синдромы / Г. А. Иваничев // Казанский медицинский журнал. - Т. 92, № 2. - 2011. - С. 244-248.
5. Зенкевич, А. С. Мигрень и боль в шее: механизмы коморбидности / А. С. Зенкевич, Е. Г. Филатова, Н. В. Латышева // Неврология, нейропсихиа­трия, психосоматика. - № 1. - 2016. - С. 29-34.
6. Сергеев, А. В. Цервикогенная головная боль и цервикогенный фактор при первичных головных болях: противоречия в диагностике и терапии / А. В. Сергеев // Российский медицинский журнал. - № 24. - 2017. - С. 1785-1788.
7. Болотов, Д. А. Некоторые особенности клинического течения цервикоген- ной головной боли у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани / Д. А. Болотов, Д. А. Тетерин, А. Б. Ситель // Мануальная терапия. - № 1(25). - 2007. - С. 27-33.
8. Табеева, Г. Р. Цереброваскулярные расстройства / Г. Р. Табеева // Медицин­ский совет. - № 10. - 2017. - С. 32-35.
9. Зенкевич, А. С. Мигрень и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава: механизмы коморбидности / А. С. Зенкевич, Е. Г. Филатова, Н. В. Латышева // Журнал неврологии и психиатрии. - № 10. - 2015. - С. 33-38.
10. Латышева, Н. В. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и церви- калгия: патофизиологические механизмы и коморбидная связь с хрониче­ской мигренью / Н. В. Латышева, А. С. Платонова, Е. Г. Филатова // Журнал неврологии и психиатрии. - № 1. - 2019. - С. 17-22.

УДК 616.853:616.12-007.21

Рыбакова В.Д.

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

Rybakova V.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Эпилепсия и врожденный порок сердца: клинический случай

Epilepsy and Congenital Heart Disease: a Clinical Case

Резюме

В ранее проведенных исследованиях установлена связь между врожден­ными пороками сердца (ВПС) и эпилепсией. В послеоперационном периоде хирургического лечения ВПС у детей могут развиваться судорожные присту­пы или регистрироваться электрографические корреляты приступов. У части пациентов впоследствии развивается эпилепсия. В статье описан случай па­циентки взрослого возраста с эпилепсией и аномалией Эбштейна, перенес­шей хирургическую коррекцию ВПС в детском возрасте. Представлены фак­торы риска развития судорожных приступов в послеоперационном периоде и повторяющихся приступов в отдаленном периоде после хирургического лечения. Понимание мультифакториальной этиологии и течения эпилепсии у пациентов с ВПС представляется важным для выработки тактики ведения па­циентов данной категории.

**Ключевые слова:** эпилепсия, врожденные пороки сердца, аномалия Эбштей­на, клинический случай.

Abstract

Previous studies have established a link between congenital heart defects (CHD) and epilepsy. In the postoperative period of surgical treatment of congenital heart disease, children may develop convulsive seizures or register electrographic correlates of seizures. Some patients subsequently develop epilepsy. The article describes the case of an adult patient with epilepsy and Ebstein’s anomaly, who underwent surgical correction of CHD in childhood. Risk factors for the development of seizures in the postoperative period and recurrent seizures in the long-term period after surgical treatment are presented. Understanding the multifactorial etiology and course of epilepsy in patients with CHD seems to be important for the development of management tactics for this category of patients.

**Keywords:** epilepsy, congenital heart disease, Ebstein’s anomaly, clinical case.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее часто встречае­мыми пороками развития в детском возрасте и основной причиной детской смертности. Распространенность ВПС во всем мире составляет 9 на 1000 новорожденных, отмечаются географические вариации [1]. В развитых стра­нах распространенность тяжелых ВПС снижается благодаря пренатальному скринингу плода, прерыванию беременности, однако распространенность в глобальном масштабе увеличивается. За последние десятилетия благодаря развитию новых технологий в медицине, кардиохирургии более 90% людей с ВПС доживают до взрослого возраста. В результате распространенность ВПС во взрослом возрасте увеличивается и превышает показатель среди детей [2].

Исследования показали, что младенцы, перенесшие хирургическую кор­рекцию ВПС, имеют повышенный риск развития послеоперационных судо­рожных приступов. При этом до 20% детей имеют клиническое проявление судорожных приступов, до 26% - эпилептиформную разрядную активность, выявляемую при длительном электроэнцефалографическом (ЭЭГ) исследо­вании. Независимыми факторами риска развития послеоперационных су­дорожных приступов являются: использование глубокой гипотермической остановки кровообращения, увеличение продолжительности остановки кро­вообращения, наличие установленной генетической аномалии или синдрома, обструкции дуги аорты и отсроченное закрытие грудины [3]. Судорожные при­ступы увеличивают раннюю смертность и отрицательно влияют на развитие детей [4]. Исследования на животных показали, что развитие судорожных при­ступов в послеоперационном периоде увеличивает риск развития эпилепти­ческих приступов в будущем [5].

**Клинический случай**

Пациентка П., 20 лет, обратилась в ГУ «Республиканский научно-практиче­ский центр неврологии и нейрохирургии» с жалобами на ежедневные присту­пы замирания длительностью 30-40 сек., без падения и вздрагивания, часто­той до 3-5 раз в день. На момент осмотра принимала вальпроевую кислоту 1000 мг в сутки, леветирацетам 2000 мг в сутки.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 9 лет был диагности­рован ВПС, аномалия Эбштейна. Проведено хирургическое лечение: аннуло- пластика трикуспидального клапана. Мать сообщила, что «со слов хирурга, операция длилась дольше обычного».

В 12-летнем возрасте впервые развился приступ во сне, который сопрово­ждался судорогами, потерей сознания, прикусом языка, пеной изо рта. Назна­чена вальпроевая кислота (Энкорат хроно). На фоне лечения в течение трех лет приступов не наблюдалось. Препарат был отменен. Ремиссия длилась пол­тора года.

В 16 лет развился второй приступ в период сна, сопровождался судорога­ми, прикусом языка, пеной изо рта, длительным постприступным периодом. Назначен топирамат (Топамакс). Через полтора года на фоне приема препара­та и отсутствия эпилептических приступов отмечалась отрицательная дина­мика на ЭЭГ в виде появления эпилептиформной активности.

В 18 лет к Топамаксу добавлен Энкорат хроно. Через 4 месяца развился приступ в бодрствовании длительностью около 2 минут с судорогами, зака­тыванием глаз кверху, поворотом головы и туловища в левую сторону. После приступа отмечалась спутанность сознания, затруднение речи. Далее присту­пы повторялись каждую неделю, были меньшей интенсивности. Принимала Энкорат хроно 1000 мг и Топамакс 150 мг. Приступы продолжались. Неблаго­приятные побочные эффекты противоэпилептической терапии проявлялись в виде нерегулярного менструального цикла. На ЭЭГ зарегистрирована эпи­лептиформная билатерально-синхронная активность с акцентом в лобных от­ведениях с амплитудным преобладанием справа (рис. 1).



Рис. 1. ЭЭГ пациентки П. на фоне приема Энкорат хроно 1000 мг, Топамакс 150 мг в сутки: эпилептиформная билатерально-синхронная активность с акцентом в лобных отведениях с амплитудным преобладанием справа

Через месяц состоялась смена препарата Энкорат хроно на Депакин Хро­носфера 1000 мг, увеличена доза Топамакса до 300 мг в сутки. Отмечалось учащение приступов. В течение 2 часов развилась серия из 4 приступов. В течение этого времени была в спутанном сознании. Скорой медицинской помощью доставлена в стационар. Назначен леветирацетам с постепенной отменой Топамакса в течение 6 недель. В этот же период приступы участи­лись. Со слов мамы: «Чуть раньше и далее по нарастающей начались пробле­мы с обучением. Засыпала на ходу, не запоминала информацию, была апатия. За год увеличилась масса тела на 10 кг, сохранялось нарушение регулярности менструального цикла. Обучение в университете приостановлено». На фоне приема Депакин Хроносфера и леветирацетама в течение 4 месяцев беспоко­или ежедневные замирания длительностью до 30-40 сек., без падения, после приступа - нарушение речи, спутанное сознание, сонливость. Затем появи­лись приступы длительностью до 5-10 сек. и частотой 3-5 раз в день, «реакция была похожа на удары током, без спутанного сознания и особых последствий». На ЭЭГ зарегистрирован диффузный эпилептиформный разряд пик-волновых комплексов с началом из правой лобной доли (феномен вторичной билате­ральной синхронизации) (рис. 2).

Известно, что у матери во время беременности отмечался ранний и позд­ний токсикоз, на третьем месяце - перенесла ОРВИ с высокой температурой. Девочка родилась на 41-й неделе. Наследственный анамнез: по линии матери -

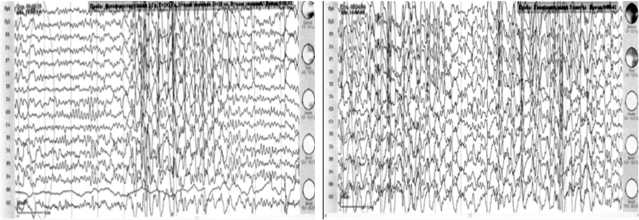


Рис. 2. ЭЭГ пациентки П. на фоне приема Депакин Хроносфера 1000 мг, леветирацетама 1000 мг в сутки: диффузный эпилептиформный разряд пик-волновых комплексов с началом из правой лобной доли (феномен вторичной билатеральной синхронизации)

у прабабушки первый ребенок умер, не дожив до года, страдал эпилепсией; по линии отца - низкорослость у женщин.

При клиническом осмотре пациентки П. определялись низкий рост, корот­кая шея, гипопластический тип лица, короткая стопа, гиперпигментация бе­лой линии, гипохромные линии на боковой поверхности туловища, ожирение 1-й степени (ИМТ=32,87), послеоперационный срединный рубец над груди­ной. Из сопутствующих заболеваний: близорукость, гипотиреоз.

При неврологическом осмотре: ориентирована в месте, времени, речь за­медленная, на вопросы отвечает после длительной паузы, не могла произво­дить последовательное 7-кратное вычитание. Черепно-мозговые нервы, дви­гательная система, рефлексы, сенсорная система в норме. Со стороны органа слуха патологии не выявлено.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на взвешенной по магнитной восприимчивости последовательности (SWI) в полушариях голов­ного мозга, в левом полушарии мозжечка определяются множественные мел­кие равновеликие гипоинтенсивные очаги, преимущественно в коре головно­го мозга (мелкие депо гемосидерина).

Учитывая клиническую симптоматику, данные инструментальных методов обследования, установлен диагноз: эпилепсия симптоматическая (структур­ная) с наличием частых фокальных немоторных (прекращение деятельности), моторных миоклонических, с тремя тонико-клоническими приступами в пе­риод сна. Аномалия Эбштейна. Хромосомная аномалия?

В связи с продолжающимися эпилептическими приступами дополнитель­но назначен окскарбазепин (Оксетол). На фоне приема Депакин Хроносфера 1000 мг, леветирацетам 2000 мг, Оксетол 900 мг в сутки отмечалось отсутствие приступов в течение 10 месяцев.

**Обсуждение**

Аномалия Эбштейна (ЭА) - редкий врожденный порок сердца, вовлекаю­щий правые отделы сердца. Трехстворчатый клапан, контролирующий поток крови из верхней камеры сердца (предсердия) к нижней (желудочку), распо­ложен слишком низко. Вследствие этого предсердие становится большим, а желудочек - слишком маленьким. Иногда клапан закрывается неплотно, по­этому кровь из желудочка попадает в правое предсердие.

Генетическая этиология ЭА плохо охарактеризована. Некоторые пациенты с ЭА имеют дистальные делеции 1р36 и общую потерю гена PRDM16, который в настоящее время считается наиболее вероятным кандидатом для развития ЭА. Субтеломерная делеция 1p36 приводит к распространенному синдрому с частотой 1:5000 - 1:10 000, который включает когнитивные нарушения, на­рушения речи и поведения, черепно-лицевые особенности, эпилептические приступы, нарушение зрения, потерю слуха, структурные пороки сердца и гипотонию [6].

Также имеется сообщение о пациенте с проксимальной делецией 1p36, без потери PRDM16, у которого была ЭА и фенотип проксимальной делеции [7]. Фенотип пациента с синдромом проксимальной делеции 1p36 включает наличие пре- и постнатального дефицита роста (в основном постнатальный), трудности с кормлением, изогнутые брови и отсутствие характеристик, свя­занных с дистальными делециями 1p36, таких как потеря слуха и прямые брови [8]. Определяются тригоноцефалия, гипоплазия средней зоны лица, расставленные дугообразные брови, выраженные верхнечелюстные гребни, телеантус, гипопластические и антевертированные ноздри, низкая и широкая переносица, ретрогнатия, опущенные уголки губ, низко посаженные уши и асимметричные глазные щели [9].

Единичные публикации посвящены изучению факторов риска, связанных с повторяющимися приступами у детей с ВПС. Так, среди пациентов детского возраста с ВПС эпилепсия была установлена в 0,8% случаев (2927 из 361 476 человек). Независимыми факторами риска явились: более старший возраст (медиана 2 года), обструктивное апноэ во сне, гипертония; двойное отхож­дение сосудов из правого желудочка, аномалия Эбштейна, тетрада Фалло и синдром гипоплазии левых отделов сердца; сопутствующие заболевания в виде дыхательной недостаточности, генетического синдрома. При этом ве­роятность повторения приступов увеличивалась на 10% с каждым дополни­тельным годом. Наличие генетического синдрома связано с 2-кратным увели­чением вероятности эпилепсии как результата специфических для синдрома механизмов [10].

У большинства пациентов, перенесших операцию с использованием глу­бокой гипотермической остановки кровообращения, на ЭЭГ в послеопера­ционном периоде выявлялась эпилептиформная активность. При продолжи­тельности глубокого гипотермического кровообращения свыше 40 минут ри­ски развития эпилептических приступов выше [11]. Большой объем операции, массивная кровопотеря, выраженность иммунологических и метаболических сдвигов в организме, связанных с длительным искусственным кровообраще­нием, приводят к повреждению нейронов, особенно в водоразделах на тер­ритории артериальных бассейнов в лобной и центральной областях, которые затем могут стать регионом для развития эпилептических приступов. Необхо­димость остановки кровообращения ставит дополнительные задачи защиты внутренних органов, и в первую очередь - центральной нервной системы, поскольку центральная нервная система обладает высокой метаболической активностью, низкими запасами энергии и чрезвычайно уязвима при ишемии [12]. Предоперационная гипоксия у детей также может привести к поврежде­нию нейронов и, следовательно, повышению их возбудимости.

Церебральные микрокровоизлияния как результат длительной глубокой гипотермической остановки кровообращения обнаруживаются при проведе­нии SWI-импульсной последовательности, являясь в 3-6 раз более чувстви­тельной по сравнению с обычным T2\*GE [13]. В протокол МРТ-исследования пациентов с эпилепсией наряду с включением изотропии Т1, Т2 ax (<3 мм), Т2 FLAIR ax (<3 мм), DWI, косых коронарных срезов в T2 для исследования гип­покампа (3 мм), косых коронарных срезов в T1 FLAIR для исследования гиппо­кампа (3 мм) требуется включение последовательности, взвешенной по маг­нитной восприимчивости (SWI, SWAN, Venous BOLD).

Длительная глубокая гипотермическая остановка кровообращения свя­зана с неблагоприятными долгосрочными последствиями для развития нерв­ной системы. После хирургического лечения ВПС у новорожденных в полови­не случаев впоследствии выявлялись нарушения развития нервной системы, проявляющиеся легкими когнитивными нарушениями, нарушением исполни­тельной функции, невнимательностью и импульсивным поведением, а также нарушением речевых и социальных навыков [14]. В Бостонском исследовании возникновение послеоперационных судорожных приступов было связано с худшими нейропсихологическими исходами за период 16-летнего наблюде­ния, включая более низкие баллы по чтению и математике, индекса памяти, при тестировании управляющих и зрительных функций. В этом исследовании противоэпилептические препараты назначались только при клинических проявлениях судорожных приступов. У большинства регистрировалась эпи­лептиформная активность на ЭЭГ, пациенты не получали лечения, что мог­ло способствовать неблагоприятным исходам [15]. В другом исследовании противоэпилептическое лечение проводилось при изменениях на ЭЭГ без клинических проявлений приступов, при этом обнаружен менее серьезный дефицит в 4-летнем возрасте, включая нарушения исполнительной функции и социальных взаимодействий по сравнению с Бостонским исследованием [16]. Как судорожные приступы, так и электроэнцефалографические корреляты приступов в незрелом мозге могут вызывать каскад событий, приводящих к синаптическим изменениям, изменению долгосрочной потенциации, повреж­дению и гибели клеток [17]. Эти исследования показывают, что выявление и коррекция эпилептиформной активности на ЭЭГ может уменьшить вторичное повреждение головного мозга и улучшить результаты.

Феномен вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) описан К. Tukel и Н. Jasper в 1952 г. как «билатеральный синхронный разряд, исходящий из унилатерального коркового фокуса». Является «первичным» при идиопати­ческих генерализованных формах (каналопатии) и «вторичным» - в рамках идиопатических и симптоматических фокальных эпилепсий. Наиболее часто встречается при фокальных лобных эпилепсиях, достигая 51%. Обнаружение ВБС на ЭЭГ рассматривается как возможность появления новых типов при­ступов, возникновение или нарастание когнитивных расстройств, менее бла­гоприятный прогноз. ВБС при фокальной эпилепсии приводит к появлению атипичных абсансов, тонических, атонических, миоклонических приступов, что вызывает сложности в постановке диагноза и подборе противоэпилеп- тической терапии [18]. Данный феномен встречается при фокальных формах эпилепсии, а препараты, традиционно применяемые в лечении фокальных эпилепсий, не рекомендованы при появлении ВБС. Карбамазепин, габапен­тин, при обнаружении ВБС, могут вызвать учащение приступов, появление нового типа приступов, нарастание когнитивных нарушений. Оптимально сочетание вальпроевой кислоты с сукцинимидами, топираматом или кло­базамом [19]. Согласно последним данным, препаратом выбора для купи­рования ВБС является леветирацетам [20]. В представленном клиническом случае появление феномена вторичной билатеральной синхронизации на фоне приема вальпроевой кислоты, топирамата и усиление проявлений на фоне леветирацетама с последующей нормализацией электрографической и клинической картины на фоне дополнительного приема окскарбазепина за­служивают внимания.

Этиология эпилепсии в представленном клиническом случае многофак­торна, обусловлена повреждением головного мозга в условиях гипотермиче­ской остановки кровообращения, в том числе не исключается роль генетиче­ских факторов, связанных с дебютом и прогрессированием заболевания, что требует дополнительных генетических исследований. Специфические пора­жения сердца, кардиохирургические операции и сопутствующие заболевания повышают риск развития судорожных приступов у детей с ВПС. Понимание этих ассоциаций может помочь в выявлении пациентов с повышенным ри­ском судорожных приступов в до- и послеоперационном периоде, повторя­ющихся эпилептических приступов, развития нейрокогнитивного дефицита, что важно для консультирования, раннего выявления и коррекции нарушен­ных функций у пациентов с ВПС и эпилепсией.

**Литература**

1. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide / D. Van der Linde [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2011. - Vol. 58, № 21. - P. 2241-2247.
2. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease / H. Baumgartner [et al.] // European Heart Journal. - 2020. - P. 1-83.
3. Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease / J. K. Gunn [et al.] // Intensive Care Medicine. - 2012. - Vol. 38. - P. 1539-1547.
4. Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery / M. Y. Naim [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2015. - Vol. 150, № 1. - P. 169-180.
5. Meldrum, B.S. Systemic Factors and Epileptic Brain Damage / B. S. Meldrum // Archives of Neurology. - 1973. - Vol. 29.- Р. 82-87.
6. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications / S. Shimada [et al.] // Brain and Development. - 2015. - Vol. 37, № 5. - P. 515-526.
7. Identification of a New Candidate Locus for Ebstein Anomaly in 1p36.2 / M-C. Miranda-Fernandez [et al.] // Molecular Syndromology. - 2018. - Vol. 9, № 3. - P. 164-169.
8. Identification of proximal 1p36 deletions using array-CGH: a possible new syndrome / S-H. Kang [et al.] // Clinical Genetics. - 2007. - Vol. 72. - P. 329-338.
9. Identification of clinically relevant phenotypes in patients with Ebstein anomaly / R. Cabrera [et al.] // Clinical Cardiology. -2018. - Vol. 41, № 3. - P. 343-348.
10. Seizure Disorders in Pediatric Patients with / K. H. Shalhouh, C. Kriz, R. S. Loomba // Congenital Heart Disease. EC Paediatrics. - 2018. - Vol. 7, № 11. - P. 1090-1098.
11. A Comparison of the Perioperative Neurologic Effects of Hypothermic Circulatory Arrest versus Low-Flow Cardiopulmonary Bypass in Infant Heart Surgery / J. W. Newburger [et al.] // New England Journal of Medicine. - 1993. - Vol. 329, № 15. - P. 1057-1064.
12. A Retrospective Comparative Study of Deep Hypothermic Circulatory Arrest, Retrograde, and Antegrade Cerebral Perfusion in Aortic Arch Surgery /

G. Matalanis, M. Hata, B. F. Buxton // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2003. - Vol. 9. - P. 174-179.

1. Hemorrhagic Shearing Lesions in Children and Adolescents with Posttraumatic Diffuse Axonal Injury: Improved Detection and Initial Results / K. A. Tong [et al.] // Radiology. - 2003. - Vol. 227, № 2. - Р. 332-339.
2. Inattention, Hyperactivity, and School Performance in a Population of School­Age Children With Complex Congenital Heart Disease / A. J. Shillingford [et al.] // PEDIATRICS. - 2008. - Vol. 121, № 4. - Р. e759-e767.
3. Adolescents With d-Transposition of the Great Arteries Corrected With the Arterial Switch Procedure: Neuropsychological Assessment and Structural Brain Imaging / D. C. Bellinger [et al.] // Circulation. - 2011. - Vol. 124. - P. 1361-1369.
4. Postoperative electroencephalographic seizures are associated with deficits in executive function and social behaviors at 4 years of age following cardiac surgery in infancy / J. W. Gaynor [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2013. - Vol. 146. - P. 132-139.
5. Hypoxia-Induced Neonatal Seizures Diminish Silent Synapses and Long-Term Potentiation in Hippocampal CA1 Neurons / C. Zhou [et al.] // Journal of Neuroscience. - 2011. -Vol. 31, № 50. - Р. 18211-18222.
6. Миронов, М. Б., Мухин, К. Ю. Атипичные абсансы - распространенность, электроклинические и нейровизуализационные характеристики / М. Б. Миронов, К. Ю. Мухин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - Вып. 6. - С.18-26.
7. Пылаева, О. А., Мухин, К. Ю. Феномен вторичной билатеральной синхрони­зации на ЭЭГ: история описания / О. А. Пылаева, К. Ю. Мухин // Рус. жур. дет. невр. - 2011. - Вып. VI, № 1. - С. 39-45.
8. Ямин, М. А., Черникова, И. В. Эффективность леветирацетама в качестве дополнительной терапии у больных фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации / М. А. Ямин, И. В. Черникова // Вестник Волг. гос. мед. универ. - 2018. - Вып. 1, № 65. - С. 71-73.

УДК 616.13.002.2-007.64-089.853-073.756.8

Ахремчук А.И., Сидорович Р.Р., Рубахов А.М.

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

Ahremchuk A., Sidorovich R., Rubakhau A.

Republican Research and Practice Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Интраоперационная флуоресцентная видеоангиография с индоцианином зеленым при микрохирургическом клипировании аневризм сосудов головного мозга. Опыт применения

Intraoperative Fluorescent Videoangiography with Indocyanine Green in Microsurgical Clypping of Cerebral Aneurysms. Application Experience

**Резюме**

В статье представлены результаты применения интраоперационной флуо­ресцентной видеоангиографии с индоцианином зеленым при микрохирурги­ческом клипировании аневризм сосудов головного мозга у 139 пациентов в период с января 2018 г. по январь 2019 г. в РНПЦ неврологии и нейрохирур­гии. Дана оценка данного метода при контроле клипирования аневризм со­судов головного мозга.

**Ключевые слова:** клипирование аневризм сосудов головного мозга, видео­ангиография, индоцианин зеленый.

**Abstract**

The article presents the results of application of intraoperative fluorescent videoangiography with green indocyanine in microsurgical clypping of cerebral aneurysms in 139 patients between January 2018 and January 2019 at the Republican Research and Practice Centre of Neurology and Neurosurgery. Evaluation of this method is given when controlling the clipping of cerebral aneurysms.

**Keywords:** clipping of cerebral aneurysms, videoangiography, indocyanine green.

Введение

Вмешательства на сосудах головного мозга относятся к одному из наибо­лее технически сложных разделов современной нейрохирургии. Одна из зна­чимых проблем в хирургии аневризм - осложнения, возникающие при клипи­ровании аневризм, к которым относят неполное выключение аневризмы из кровотока, компрессию клипсом афферентных, эфферентных и перфорирую­щих артерий. По результатам международного кооперативного исследования, посвященного срокам хирургии у пациентов со спонтанным субарахноидаль­ным кровоизлиянием, около 10% осложнений обусловлены хирургическими действиями [24]. Процент неполного клипирования шейки аневризмы, по данным литературы, в недавнем прошлом достигал 4-19% [4, 20-23] с риском повторного разрыва остаточной части мешка аневризмы в 3,7% случаев в год [4, 11, 20, 22, 23]. Непреднамеренное выключение несущего сосуда и перфо­рантов выявляется в 0,3-12% случаев [4, 11, 20, 22, 23] и приводит к ишемии головного мозга c преходящим неврологическим дефицитом (угнетение со­знания, развитие афазии, психических нарушений, парезов конечностей и на­рушение функции черепных нервов) в 25-27% случаев, стойким - в 20%. У па­циентов с ишемией головного мозга послеоперационная летальность возрас­тает в 3-3,5 раза [25]. При операциях клипирования церебральных аневризм чрезвычайно важно полностью перекрыть шейку аневризмы, сохранив при этом проходимость несущего сосуда и отходящие от него перфоранты и вет­ви. Именно строгое соблюдение этих технических деталей позволяет достичь хороших результатов лечения. В последние годы широкое применение в це­реброваскулярной хирургии приобретает интраоперационная флуоресцент­ная видеоангиография с индоцианином зеленым (ИФАИЗ). В 2003 г. А. Raabe и соавт. [8] впервые успешно применили методику интраоперационной флу­оресцентной видеоангиографии с индоцианином зеленым. Данный метод имеет ряд недостатков, основным из которых является визуализация только сосудов в пределах прямой видимости, что снижает его чувствительность и может приводить к ложноотрицательным результатам. Повторные введения красителя в течение короткого периода времени также могут привести к лож­нопозитивным результатам. Атеросклеротические бляшки, утолщенные или кальцинированные стенки аневризмы, рубцово-спаечный процесс после раз­рыва аневризмы, большие аневризмы и аневризмы со сложной анатомией - факторы возможного ослабления или потери сигнала флуоресценции, что затрудняет идентификацию резидуального заполнения аневризматического мешка. Несмотря на недостатки, совпадение данных ИФАИЗ с результатами, полученными с помощью более дорогих и трудоемких методов исследования, достигает 90-100% при выполнении микрохирургического клипирования ар­териальных аневризм [7].

Цель исследования

Дать описание и оценку интраоперационной флуоресцентной видео­ангиографии с индоцианином зеленым при микрохирургическом клипирова­нии аневризм сосудов головного мозга.

**Материалы и методы**

Индоцианин зеленый (ИЦЗ) - трикарбоцианиновый краситель, спектр аб­сорбции и излучения которого находится в пределах инфракрасного: абсорб­ционный - 790-805 нм, спектр излучения - 825-835 нм. В отличие от видимого света, инфракрасное излучение лучше проникает через ткани, содержащие пигмент (гранулы меланина пигментного эпителия), или через кровоизлия­ния и очаги экссудатов. После внутривенного введения индоцианин зеленый не распределяется в печени, почках, легких. Не проникает через плаценту. Не обнаруживается в моче и спинномозговой жидкости. Индоцианин после попадания в кровяное русло быстро связывается с белками плазмы крови, 95% переносится в—аполипопротеином В. Ангиография с ИЦЗ противопоказа­на пациентам с повышенной чувствительностью к индоцианину зеленому или к натрия йодиду, повышенной чувствительностью к йоду, при гипертиреозе, при автономных аденомах щитовидной железы, при гипербилирубинемии у новорожденных и недоношенных, при ранее выявленной непереносимости препарата, так как существует риск развития анафилактических реакций [1]. Рекомендуемая доза препарата для проведения процедуры составляет 0,2­0,5 мг/кг веса пациента и не должна превышать 5 мг/кг в сутки. Используется индоцианин зеленый во флаконах, содержащих 25 мг лиофилизата. Препарат разводится 5 мл воды для инъекций непосредственно перед внутривенным введением. Интраоперационная флуоресцентная видеоангиография с индо­цианином зеленым проводится после клипирования аневризмы и выполне­ния гемостаза. Разведенный контраст вводится в центральную вену и начина­ет контрастировать сосуды через 5-10 с. Оценка результатов интраопераци­онного исследования проводилась с помощью микроскопа Leica M720 OH5 с модулем Leica FL800.

В период с января 2018 г. по январь 2019 г. в РНПЦ неврологии и нейро­хирургии выполнено клипирование аневризм сосудов головного мозга при помощи интраоперационной флуоресцентной видеоангиографии с индоци­анином зеленым у 139 пациентов в возрасте 50,9±11,7 года, из них 55 (40%) мужчин и 84 (60%) женщины. У 32 (23%) пациентов клипированы неразорвав- шиеся аневризмы. У 36 (25,9%) пациентов были множественные аневризмы, у 6 (4,3%) - большие аневризмы, у 14 (10%) - малая (милиарная), у 119 (85,7%) - средняя.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

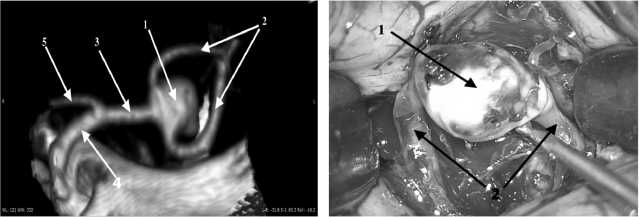
**Характеристика пациентов до операции**

|  |  |
| --- | --- |
| Возраст, лет | 50,9±11,7 |
| Пол:   * мужчины, абс. (%) * женщины, абс. (%) | 55 (40%)  84 (60%) |
| Распределение АА по локализации:   * СМА, абс. (%) * ВСА, абс. (%) * ПМА-ПСА, абс. (%) | 66 (47,5%)  18 (12,9%)  55 (39,6%) |
| Размер АА в наибольшем измерении, мм:   * малая (милиарная) - до 4 мм * средняя - 5-14 мм * большая - 15-24 мм * гигантская - 25 мм и более | 7,3±3,3  14 (10%)  119 (85,7%)  6 (4,3%)  0 |
| АА с разрывом, абс. (%)  АА без разрыва, абс. (%) | 107 (77%)  32 (23%) |
| АА одиночные  АА множественные | 103 (74,1%)  36 (25,9%) |

Результаты и обсуждение

Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зе­леным проводилась всем пациентам после клипирования аневризмы, про­должительность процедуры составляла менее 2 минут, при этом побоч­ные явления от введения контраста не выявлены. Пяти (3,58%) пациентам

Случай радикального клипирования мешотчатой аневризмы деления сегмента М1 СМА

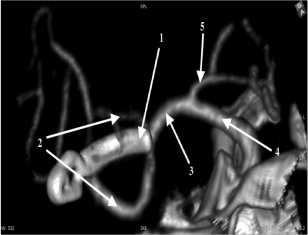
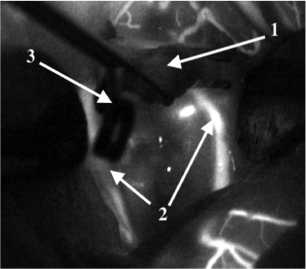
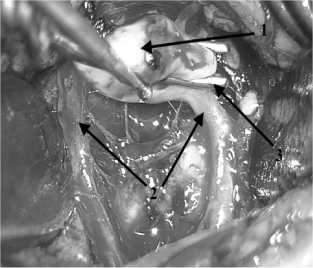


**СКТ-ангиография головного мозга до операции: 1 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА; 2 - сегменты М2 СМА; 3 - сегмент М1 СМА; 4 - ВСА;**

**5 - сегмент А1 ПМА**

**Интраоперационный снимок до клипирования аневризмы: 1 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА;**

**2 - сегменты М2 СМА**



**Интраоперационный снимок после клипирования аневризмы: 1 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА;**

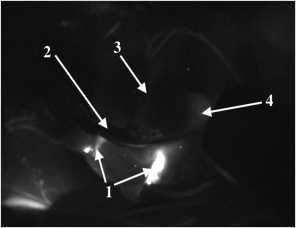
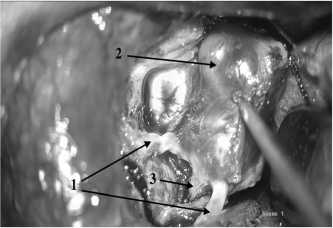
**2 - сегменты М2 СМА; 3 - клипс Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента М1 СМА**

**Интраоперационный снимок после введения индоцианина зеленого: 1 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА; 2 - сегменты М2 СМА; 3 - клипс Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента М1 СМА (радикальное клипирование)**

**СКТ-ангиография головного мозга после операции: 1 - клипс Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента М1 СМА; 2 - сегменты М2 СМА; 3 - сегмент М1 СМА; 4 - ВСА; 5 - сегмент А1 ПМА**

потребовалось повторное проведение ИФАИЗ после устранения осложнений при клипировании аневризмы, а именно: у 2 пациентов (1,43%) после клипи­рования аневризмы выявлена компрессия эфферентного сосуда клипсом, что потребовало переустановки клипса Язаргила, у 3 (2,15%) пациентов выявлено неполное клипирование шейки аневризмы, что потребовало установить до­полнительный клипс на шейку аневризмы.

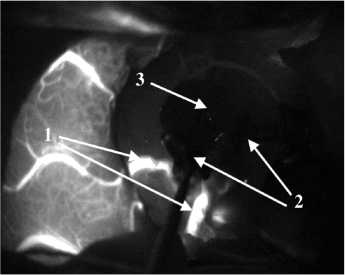
Случай дополнительной установки клипса при неполном клипировании мешотчатой аневризмы деления сегмента М1 СМА



**Интраоперационный снимок до клипирования аневризмы: 1 - сегменты М2 СМА; 2 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА; 3 - сегмент М1 СМА**

**Интраоперационный снимок после клипирования аневризмы и введения индоцианина зеленого: 1 - сегменты М2 СМА; 2 - клипс Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента М1 СМА; 3 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА; 4 - заполняемая часть мешка**

**аневризмы**



**Интраоперационный снимок после дополнительной установки клипса на заполняемую часть мешка аневризмы и введения индоцианина зеленого:**

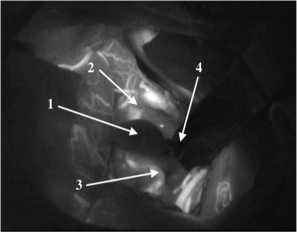
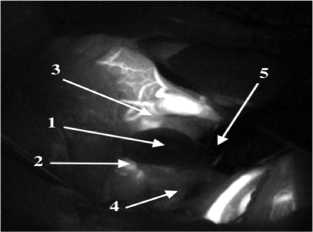
**1 - сегменты М2 СМА; 2 - клипсы Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента М1 СМА; 3 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА не заполняется индоцианином зеленым (радикальное клипирование)**

**Случай переустановки клипса при выявлении компрессии эфферентного сосуда после клипирования мешотчатой аневризмы деления сегмента М1 СМА**



**Интраоперационный снимок после клипирования аневризмы: 1 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА; 2 - сегменты М2 СМА; 3 - сегмент М1 СМА;**

**4 - клипс Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента М1 СМА**



**Интраоперационный снимок после клипирования аневризмы и введения индоцианина зеленого: 1 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА;**

**2 - сегмент М1 СМА; 3 - сегмент М2 СМА, заполняющийся индоцианином зеленым; 4 - сегмент М2 СМА, не заполняющийся индоцианином зеленым (компрессия клипсом Язаргила); 5 - клипс Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента М1 СМА**

**Интраоперационный снимок после переустановки клипса на шейке аневризмы и введения индоцианина зеленого: 1 - мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА;**

**2 - сегмент М2 СМА; 3 - сегмент М2 СМА, заполняющийся индоцианином зеленым после переустановки клипса Язаргила; 4 - клипс Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента М1 СМА**

Заключение

Интраоперационная флуоресцентная видеоангиография с индоцианином зеленым - практичная, легко применимая в нейрохирургии технология, кото­рая позволяет достоверно подтвердить адекватность наложения клипсы на шейку аневризмы, ее радикальное выключение из кровотока и выявить ком­прессию клипсом афферентных, эфферентных и перфорирующих артерий в большинстве случаев.

**Выводы**

1. Выполнение ИФАИЗ не требует дополнительных навыков, персонала и сложного оборудования.
2. Возможность визуализации перфорантов и мелких артерий.
3. Короткое время исследования (5-10 сек.) дает возможность хирургу ин­траоперационно мгновенно исправить некорректное микрохирургиче­ское клипирование аневризм сосудов головного мозга.

**Литература**

1. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery / J. T. Alander [et al.] // Int. J. Biomed. Imag. - 2012.
2. Microscope- integrated near-infrared indocyanine green videoangiography during sur-gery of intracranial aneurysms: the Helsinki experience / R. Dashti [et al.] // Surg. Neurol. - 2009. - Vol. 71, iss. 5. - P. 543-550.
3. Intracarotid fluorescein angiogra- phy: a new method for examination of the epicerebral circulation in man / W. Feindel, Y. L. Yamamoto, C. P. Hodge // Can Med Ass J. - 1967. - Vol. 96, iss. 1. - P. 1-7.
4. Natural history of post- operative aneurysm rests / I. Feuerberg [et al.] // J. Neurosurg. - 1987. - Vol. 66, iss. 1. - P. 30-34.
5. Safety, efficacy, and cost of intraoperative indocyanine green angiography com- pared to intraoperative catheter angiography in cerebral aneurysm surgery / D. A. Hardesty [et al.] // J. Clin. Neurosci. - 2014.
6. Comparison of Intraoperative Microscop- ic and Endoscopic ICG-angiography in Aneurysm Surgery / D. Mielke, V. Malinova, V. Rohde // Neurosurgery. - 2014.
7. Value of indo- cyanine green videoangiography in deciding the completeness of cerebro- vascular surgery / H. S. Moon [et al.] // J. Korean. Neurosurg. Soc. - 2013. - Vol. 53, iss. 6. - P. 349-355.
8. Near-infrared in- docyanine green video angiography: a new method for intraoperative as- sessment of vascular flow / A. Raabe [et al.] // Neurosurgery. - 2003. - Vol. 52, iss. 1. - P. 132-139.
9. Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical mi- croscope integrated near-infrared video technology / A. Raabe, J. Beck, V. Seifert // Zentralbl Neurochir. - 2005. - Vol. 66, iss. 1. - P. 1-6.
10. Essentials in intraoperative indocyanine green videoangiography assessment for intra- cranial aneurysm surgery: conclusions from 295 consecutively clipped aneurysms and review of the literature / K. Roessler [et al.] // Neurosurg Focus. - 2014. - Vol. 36, iss. 2. - P. E7.
11. Aneurysmal remnants after microsurgi- cal clipping: classification and results from a prospective angiographic study (in a consecutive series of 305 operated intracranial aneurysms) / M. Sindou, J. C. Acevedo, F. Turjman // Acta. Neu- rochir (Wien). - 1998. - Vol. 140, iss. 11. - P. 1153-1159.
12. Comparing indocyanine green videoan- giography to the gold standard of intraoperative digital subtraction angio- graphy used in aneurysm surgery / C. W. Washington [et al.] // J. Neurosurg. - 2013. - Vol. 118, iss. 2. - P. 420-427.
13. Intraoperative assessment of aneurysm clip placement by intravenous fluorescein angiography / C. J. Wrobel [et al.] // Neurosurgery. - 1994. - Vol. 35, iss. 5. - P. 970-973.
14. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином в хи­рургии аневризм головного мозга. Первый опыт применения и обзор ли­тературы / Ш. Ш. Элиава [и др.] // Вопросы нейрохирургии. - 2015. - № 2. - С. 33-41.
15. Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical microscope integrated near-infrared video technology / A. Raabe, J. Beck, V. Seifert // Zentralbl Neurochir. - 2005. - Vol. 66. - P. 1-8.
16. Prospective evaluation of surgical microscope integrated intra operative near infrared Indocyanine green video angiography during aneurysm surgery / A. Raabe [et al.] // J. Neurosurg. - 2005. - Vol. 103. - P. 982-989.
17. Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery using intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiogaphy / J. G. Oliveira [et al.] // Neurosurgery. - 2007. - Vol. 61, no. 3. - P. 63-73.
18. Assessment of microscope-integrated indocyanine green angiography during intracranial aneurysm surgery: a retrospective study of 120 patients / J. Li [et al.] // Neurology India. - 2009. - Vol. 57, no. 4. - P. 453-459.
19. Intraoperative indocyanine green angiography in intracranial aneurysm surgery: microsurgical clipping and revascularization / C.-Y. Ma [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2009. - Vol. 111, no. 10. - P. 840-846.
20. Intraoperative angiography in cerebral aneurysm surgery: a prospective study of 100 craniotomies / T. D. Alexander [et al.] // Neurosurgery. - 1996. - Vol. 39. - P. 10-17.
21. Causes of morbidity and mortality after ruptured aneurysm surgery in a series of 230 patients. The importance of control angiography / F. Proust // Stroke. - 1995. - Vol. 26. - P. 1553-1557.
22. Angiography after aneurysm surgery: indications for “selective” angiography / M. J. Rauzzino, C. M. Quinn, W. S. Fisher // Surg. Neurol. - 1998. - Vol. 49. - P. 32-40.
23. Role of angiography following aneurysm surgery / R. Macdonald, M. Wallace, J. Kestle // J. Neurosurg. - 1993. - Vol. 79. - P. 826-32.
24. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. II. Surgical results / N. F. Kassell [et al.] // J. Neurosurg. - 1990. - Vol. 73. - P. 37-47.
25. Годков И. М. Факторы риска интраоперационных осложнений в хирургии церебральных артериальных аневризм: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28 / И. М. Годков. - М., 2009. - 30 с.

УДК 616.71-007.152-07-08

Журавлев В.А.1, Акмырадов С.Т.2, Шанько Ю.Г.2, Радюк Д.В.1, Данилова Л.И.1, Танин А.Л.1, Смеянович В.А.2

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

Zhuravlev V.1, Akmyradov S.2, Shanko Y.2, Raduk D.1, Danilova L.1, Tanin A.1, Smeyanovich V.2

1. Belorusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
2. Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Эволюция подходов к лечению акромегалии

The Evolution of Approaches to the Treatment of Acromegaly

Резюме

В статье на основании литературных данных проанализирован опыт лече­ния пациентов с акромегалией. Показана важность комплексной доопераци- онной диагностики для определения показаний и противопоказаний к про­ведению оперативного лечения. Указана роль мультидисциплинарного под­хода к лечению этого нейроэндокринного заболевания. Показаны основные трудности достижения клинико-метаболической ремиссии заболевания, а также роль хирургического лечения (трансназального эндоскопического удаления опухоли), медикаментозной терапии аналогами соматостатина и лу­чевыми методами лечения.

**Ключевые слова:** акромегалия, аденома гипофиза, гормон роста.

Abstract

The articles presents a review of research on acromegaly and analyzes the experience of patients undergoing acromegaly treatment. The authors stresses the importance of a complex pre-operative diagnosis to determine indications and contraindications to surgery. The article demonstrates the role of a multidisciplinary approach to this neuroendocrine disease. The paper also explores the difficulty in achieving a clinical and metabolic remission, as well as the role of surgical treatment (endoscopic transnasal surgery), medical treatment using somatostatin analogue, and radiological treatment.

**Keywords:** acromegaly, pituitary adenoma, growth hormone.

Введение

Акромегалия - это редкое нейроэндокринное заболевание, которое воз­никает вследствие повышенной секреции соматотропного гормона (СТГ). Акромегалия обусловлена хронической гиперпродукцией гормона роста и проявляется диспропорциональным периостальным увеличением костей скелета и внутренних органов, а также нарушением различных видов обмена веществ. Ввиду того, что при акромегалии поражаются все органы и системы, клиническая картина многообразна [1, 7, 11].

Чаще всего этиологией акромегалии является опухоль передней доли ги­пофиза - соматотропная аденома гипофиза, которая секретирует избыточное количество СТГ. В ответ на секрецию СТГ печень продуцирует инсулинопо­добный фактор роста-1 (ИФР-1). Уровень ИФР-1, вырабатываемый печенью, отражает суммарную продукцию СТГ за предшествующие сутки, тогда как уро­вень СТГ выделяется пульсаторно и подвержен значительным колебаниям в течение суток. Поэтому уровень ИФР-1 является диагностическим критерием установления диагноза и показывает активность заболевания. Кроме того, в различные возрастные периоды уровень ИФР-1 имеет разные референсные значения. Эти значения имеют также половые различия [1, 7, 11].

**Актуальность проблемы**

Акромегалия протекает хронически, клинические симптомы и внешние изменения проявляются не сразу, а в течение нескольких лет, иногда десятиле­тий. Данный факт существенно затрудняет диагностику. В связи с этим период от дебюта заболевания до установки диагноза составляет 6-10 лет [1, 3]. Ча­сто диагноз устанавливается не лечащим врачом-эндокринологом, а случайно врачом, заменяющим лечащего врача. Для улучшения качества диагностики необходимо повышать настороженность как врачей первичного звена, так и врачей-специалистов.

Длительность течения акромегалии объясняется постепенным развитием симптомов, отсутствием ярко выраженных патогномоничных клинических симптомов на ранних стадиях болезни. Многообразие клинических проявле­ний маскируется под другие, широко распространенные заболевания, что на­правляет врачей первичного звена по ложному диагностическому следу. Так, развитие артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма, клапан­ной патологии сердца у пациентов в возрастной группе 40-60 лет совпадает с дебютом проявлений кардиальной патологии. Развитие сахарного диабета 2-го типа, нарушений углеводного обмена, болезней суставов, тоннельных синдромов, заболеваний щитовидной железы и других соматических проблем маскирует проявления акромегалии. Из-за трудностей диагностики большин­ство случаев акромегалии остаются недиагностированными. Так, количество пациентов в специализированных регистрах составляет около 2,2-3,5 на 100 000 взрослого населения [1, 4].

Сокращение продолжительности предполагаемой жизни на 10 лет, или наполовину (при отсутствии клинико-метаболической компенсации) при акромегалии происходит за счет развития заболеваний сердечно-сосудисто­го профиля (патология клапанов сердца с развитием сердечной недостаточ­ности, аритмии, блокады), цереброваскулярных катастроф (инфаркты мозга, внутричерепные кровоизлияния на фоне артериальной гипертензии), мета­болических нарушений (декомпенсация сахарного диабета, анемии, наруше­ния белкового обмена и другие), ХОБЛ.

Вероятно, что внедрение скрининга при акромегалии повысит выявляе- мость соматотропином [1, 4].

**Этиология и патогенез**

Причиной возникновения акромегалии более чем в 95% случаев являет­ся доброкачественная опухоль передней доли гипофиза, секретирующая СТГ [1, 7, 11].

По мере накопления клинических знаний в эндокринологии и патомор­фологии установлено, что соматотропная аденома гипофиза исходит из кле­ток соматотрофов (60%), клеток-предшественников - соматолактотрофов. В ряде работ установлен факт секреции опухолевыми клетками различных гормонов - опухоли смешанной секреции, или опухоли с плюригормональ- ной активностью [8, 11]. В редких случаях причиной акромегалии является эктопическая секреция СТГ опухолью другой локализации (например, рак легкого) [8, 11].

В большинстве случаев у пациентов с акромегалией диагностируется ма­кроаденома гипофиза (т. е. опухоль размером более 1 см), однако данные, приведенные в разные годы, значительно отличаются. Соматотропинома про­дуцирует только гормон роста в 60% и дополнительно секретирует гормон пролактин в 30% [8].

Аденома может содержать одновременно клетки, секретирующие гормон роста, и клетки, секретирующие пролактин. При такой смешанной опухоли клиника варьирует в зависимости от преобладания избытка того или другого гормона. В 10% случаев определяется маммосоматотропинома, т. е. и гормон роста, и пролактин в данном случае секретируются одной опухолевой клет­кой, а не разными клетками в одной опухоли. В таком случае часто наблюдает­ся дебют заболевания в юношеском возрасте с развитием гигантизма и легки­ми признаками гиперпролактинемии [8].

Симптомокомплекс акромегалии может проявляться при ряде генетиче­ских синдромов. Связь между множественными эндокринными нарушени­ями и множественными опухолями эндокринных желез была замечена па­тологоанатомами еще в конце прошлого столетия. Одним из таких синдро­мов является синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) - синдром, который наследуется аутосомно-доминантно и харак­теризуется высокой пенетрантностью. Синдром МЭН-1 включает в себя ги­перпаратиреоз (более чем у 90% пациентов), аденомы гипофиза отмечают­ся более чем у 50% пациентов. Установлено, что причиной МЭН-1-мутаций служат мутации гена MENIN супрессии опухолей на хромосоме 11q13. Этот ген кодирует белок MENIN, регулирующий пролиферацию клеток - произ­водных нервного гребня. Недостаточность его приводит к гиперплазии, а отсутствие - к опухолевой трансформации этих клеток. При спорадично возникающих соматотропиномах в большинстве случаев данный ген оста­ется интактным [7, 8].

Синдром McCune-Albright включает в себя асимметричные дефекты в ске­лете (полиостозная фиброзная дисплазия) и кожных покровах (пигментация). Характерными являются преждевременное половое развитие, тиреотокси­коз, акромегалия, гигантизм или синдром Кушинга. Гипофиз чаще гиперпла­стичен, реже находят аденоматоз, несмотря на нахождение мутаций, стимули­рующих G-протеин во многих тканях. Молекулярным дефектом при синдроме McCune-Albright является активирующая gsp мутация в GNAS1 гене на хромо­соме 20q13.2. Гиперсекреция гормона роста в данном случае обычно контро­лируется аналогами соматостатина или облучением гипофиза [7, 8].

Синдромом (комплексом) Carney’s (CNC) называется комплекс, состоя­щий из миксомы, пятнистой пигментации и гиперактивности эндокринной системы. Этот специфический синдром известен также под именами Swiss, NAME и LAMB-синдром. На основании семейного обследования Carney указал аутосомно-доминантный тип передачи, ответственные гены локализуются на 2p16 и 17q22-24, поражаются мужчины и женщины. При синдроме наблюда­ется ряд заболеваний, но присутствие всех не является обязательным - это кожная и кардиальная миксома, миксоидная фиброаденома груди, пятнистая кожная пигментация, голубой невус, аденомы коры надпочечников, сома­тотропные аденомы, шванномы, опухоли яичек. Гипофиз гиперпластичен с мультифокальными микроаденомами, происходящими из ГР-клеток. У паци­ентов с CNC на 17q определяется потеря гетерозиготности (LOH) в районе гена (PRKAR1A), кодирующего протеинкиназы А регуляторную субъединицу 1-аль­фа (R1alpha) [7, 8].

**Эпидемиология**

Соматотропные аденомы гипофиза распространены в популяции с часто­той от 0,34 до 13,7 на 100 000 населения по разным эпидемиологическим ис­следованиям. Ежегодная частота выявления новых случаев составляет 1-4 на 1 000 000 человек [1-4].

Распределение пациентов с акромегалией по возрастным группам раз­лично. Наиболее часто акромегалия встречается в возрасте от 40 до 60 лет, то есть основное количество заболевших это молодые, фертильные, трудоспо­собные люди. Соотношение мужчин и женщин - 1:2 [1-4].

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что реальная распространенность акромегалии выше, чем представлялась исследовате­лям. Так, при активном скрининге распространенность составила от 12,5 до 29,5 на 100 000 взрослого населения [3, 5]. Частота акромегалии в популяции невысокая, однако из-за отсутствия симптомов в первые годы реальная встре­чаемость должна быть несколько выше. Проведение активного скрининга акромегалии для выявления ее на ранних стадиях затруднено из-за отсут­ствия выраженных симптомов в начале заболевания [7].

На данный момент нам считается перспективным направление иссле­дований доказательности скрининга различных групп населения. В основу работ положено определение уровней ИФР-1 в крови. Обследуемые с повы­шенным уровнем ИФР-1 попадали в группу риска и подвергались дополни­тельному биохимическому обследованию для подтверждения или опровер­жения предварительного диагноза акромегалии. Результатом исследования явилась частота 1000 случаев биохимически подтвержденной акромегалии на 1 000 000 населения, что в 10-20 раз выше официальных статистических данных. Таким образом, точную цифру распространенности данного забо­левания трудно указать в связи с тем, что долгое время соматотропинома асимптоматична, и время от появления первых признаков акромегалии до установления диагноза колеблется от 5 до 15 лет. Регистры не всегда точно отражают частоту заболеваемости из-за того, что выявляют соматотропные аденомы врачи различных специальностей (нейрохирурги, эндокринологи, терапевты, онкологи и др.) и не всегда эти диагнозы вносятся в соответству­ющий регистр [4, 6, 7].

**Клиническая картина**

Пациенты и их близкие, как правило, не замечают первые симптомы за­болевания, несмотря на высокую активность процесса. Спектр симптомов, которые позволили бы заподозрить акромегалию, очень широк. Их можно разделить на две большие группы: 1) связанные непосредственно с ростом опухоли, т. е. симптомы сдавления супраселлярных внутричерепных струк­тур; 2) метаболические изменения, происходящие под влиянием гиперпро­дукции СТГ и ИФР-1 [8]. При развитии заболевания в детском возрасте про­исходит пропорциональный рост костей в длину. В этом случае изменяется рост человека, и такое состояние называется гигантизмом [8, 13]. Должно пройти несколько лет для того, чтобы гиперсоматотропизм привел к харак­терным изменениям скелета и мягких тканей, а также к обменным наруше­ниям. Скрытое начало акромегалии и отсутствие четкой симптоматики в на­чале заболевания часто приводят к поздней постановке диагноза. Не редко диагноз устанавливается только через 6-10 лет от начала заболевания [16]. Свои жалобы пациенты часто предъявляют врачам различных специаль­ностей: стоматологам (изменения прикуса, диастема), ортопедам (стойкие артралгии, дорсалгии, деформации суставов стоп, кистей, позвоночника), кардиологам (клапанные нарушения, аритмии, артериальная гипертензия), врачам общей практики (ХОБЛ, акне, тоннельные синдромы) и другим [8, 11]. Просмотр старых фотографий пациента часто дает ясное представление о наличии изменений внешности, даже при их неспецифичности при первич­ном осмотре.

В ряде исследований при ретроспективном анализе анамнестических дан­ных показано, что более чем в 50% случаев пациенты отмечали начало забо­левания на фоне полного здоровья, около 18% пациентов связывали с пред­шествующей черепно-мозговой травмой, около 5% женщин - с повторными абортами и родами, у 20% пациентов с акромегалией в анамнезе имелись хро­нические синуситы и отиты с частыми обострениями [6, 8, 17].

Несмотря на то, что соматотропные аденомы гипофиза являются добро­качественными, высокие значения СТГ и ИФР-1 ведут к тяжелому поражению обмена веществ и развитию тяжелой сопутствующей соматической патоло­гии. По степени вовлеченности органов и систем клинические проявления при акромегалии варьируют от легкого отека мягких тканей до тяжелых пора­жений сердца и диабета. Симптомы опухолевого роста, такие как нарушения зрения, глазодвигательные нарушения, головные боли, часто сопровождают клиническую презентацию акромегалии [7, 8, 10, 11].

Трудности в диагностике акромегалии

Нередко проявления акромегалии принимают за конституциональные особенности пациента. Показано, что трансформация организма может быть крайне медленной. Поэтому важно проводить целенаправленный сбор анам­неза по изменению внешности [13].

В ряде современных исследований показано, что у женщин, особенно в постменопаузе, могут быть более низкие показатели хирургической ремиссии после транссфеноидальной хирургии, поскольку у них обычно более крупные и инвазивные опухоли, которые менее поддаются тотальной резекции. Также определено, что возраст пациента, скорее всего, не является предиктором ре­зультатов хирургического вмешательства и не воздействует на благоприятное влияние послеоперационной ремиссии на облегчение сопутствующих забо­леваний [4, 6, 8, 17].

**Диагностика акромегалии**

Диагноз ставится на основании анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования. Изменения внеш­ности составляют типичный «акромегалический» статус. Анамнестические данные помогают установить время дебюта заболевания. Важно в динамике оценить развитие симптомов заболевания, присоединение новых и усугубле­ние уже имеющихся [6, 8, 11].

Клинические симптомы, позволяющие заподозрить акромегалию, следу­ющие: увеличение размеров дистальных частей тела (пальцы, стопы, кисти) - 100%, укрупнение черт лица - 100%. Увеличение размеров челюстей, диасте­ма - 73%, головная боль - 86%, парестезии - 78%, огрубение голоса - 76%, боли в спине, артралгии - 68%, отеки рук и лица - 67%, гипергидроз - 62%, дисменорея - 60%, снижение либидо и потенции - 37%, нарушение зрения - 36%, апноэ - 35%, боли в области сердца - 35%, артериальная гипертензия - 32%, гирсутизм - 32%, одышка - 28%, изменения кожи - 24% [1, 6, 8, 11].

Наличие у пациентов таких состояний, как синдром ночного апноэ, сахар­ный диабет 2-го типа, артропатия, сложно поддающаяся лечению, синдром за­пасного канала (и другие тоннельные синдромы), гипергидроз, артериальная гипертензия, наличие опухоли гипофиза, является обязательным поводом для проведения лабораторной верификации акромегалии [6, 11].

Лабораторная диагностика является методом верификации акромега­лии. Лабораторные критерии акромегалии: повышение уровня ИФР-1 выше референсных значений, повышение уровня СТГ (учитывая пульсирующий ха­рактер секреции, нормальные значения СТГ не исключают наличие акроме­галии). В случаях противоречивых лабораторных данных применяется ораль­ный глюкозотолерантный тест (ОГГТ). Поскольку оценки СТГ и ИФР-1 оста­ются стандартом для измерения активности акромегалии при диагностике и последующем наблюдении, разрабатываются стратегии для улучшения су­ществующих анализов.

Уровни ИФР-1, измеренные через 6 недель после операции, могут ис­пользоваться у большинства пациентов для оценки ремиссии, хотя пациенты с умеренно повышенным ИФР-1 могут нормализоваться к 3-6 месяцам [17].

Проводится исследование гормонального статуса: гормоны гипофиза (пролактин, ТТГ, АКТГ, СТГ, ФСГ, ЛГ) и периферических эндокринных желез (кортизол, свободный Т4, ИФР-1). Исследуется уровень гликемии, гликирован­ный гемоглобин по показаниям. Выставляется эндокринологический диагноз с определением степени активности акромегалии. Обязательно определяется гиперсекреция других гормонов гипофиза (при наличии). Также определяет­ся (при наличии) гипопитуитаризм с выявлением гипофункции конкретных тропных гормонов, и назначается заместительная гормональная терапия при гипофункции периферических эндокринных желез (при наличии показаний) [8, 11]. Это крайне важно, так как пациенты с гипофункцией тропных гормонов гипофиза до проведения хирургического лечения имеют повышенный риск усугубления гипопитуитарных нарушений и отсроченных водно-электролит­ных нарушений [4, 8].

В комплексной диагностике акромегалии проводится исследование зри­тельных функций: острота, поля зрения, глазное дно [7, 8, 17].

Для определения функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, свертывающей системы крови, дыхательной системы выполняется УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, сердца, вен нижних конечностей. Проводится ЭКГ, Холтер-ЭКГ по показаниям. Исследуются функции печени, почек, свертывающей системы крови. Прово­дится ФГДС для исключения патологии желудка и 12-перстной кишки, по по­казаниям - колоноскопия [8].

Хотя мужчины обращаются к специалистам в более молодом возрасте, чем женщины, у женщин может наблюдаться как повышенная заболеваемость, так и повышенный риск смерти [17].

Биохимический контроль остается самым сильным предиктором исходов у пациентов, отражая улучшение метаболизма глюкозы, сердечно-сосудистых заболеваний, ночного апноэ и патологических переломов позвонков. Однако структурные изменения сердца и суставов вряд ли исчезнут [17].

Наблюдаемое снижение зарегистрированной смертности среди паци­ентов с акромегалией, вероятно, связано с более эффективными методами лечения, которые в свою очередь обеспечивают более высокий уровень биохимического контроля и снижают вероятность развития сопутствующих респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, повышающих смерт­ность. Частота злокачественных новообразований щитовидной железы среди пациентов с акромегалией не выше, чем среди пациентов без этого заболе­вания. После скрининга колоноскопии при постановке диагноза необходимо провести дальнейшее тестирование, как и в общей популяции, в соответствии с предыдущими рекомендациями. Такое тщательное обследование пациентов способствует проведению отбора кандидатов для проведения хирургическо­го лечения [17].

При выявлении соматических противопоказаний к оперативному лече­нию назначается медикаментозная (аналоги соматостатина пролонгирован­ного действия) терапия и рассматривается возможность проведения лучевого метода лечения. В настоящее время рассматриваются как стереотаксическая лучевая терапия (SRT), так и радиохирургия (SRS). Долгосрочное наблюдение за пациентами, получавшими SRS и SRT, показывает, что примерно половина из них достигают и поддерживают биохимический контроль. Однако пример­но у трети пациентов с нормальной функцией гипофиза развивается гипопи­туитаризм, что подтверждает необходимость постоянного эндокринологиче­ского контроля [6, 8, 17].

Преимущество лечения аналогами соматостатина состоит в том, что у пациентов происходит нормализация уровня ИФР-1 и, соответственно, ряда соматических функций. В настоящее время ряд авторов рассматривает меди­каментозное лечение как предоперационную подготовку той группы пациен­тов, которая имеет относительные противопоказания к операции, связанные с соматическими нарушениями: некомпенсированный сахарный диабет, по­вышение уровня трансаминаз, повышение уровней мочевины и креатинина, декомпенсированная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и другие патологические состояния. На фоне терапии аналогами соматоста­тина пролонгированного действия многие соматические обменные процессы переходят из декомпенсации в субкомпенсацию, позволяя провести опера­тивное лечение [8, 9, 17].

При наличии абсолютных противопоказаний к оперативному лечению показано проведение лучевой терапии (радиохирургии) с назначением ана­логов соматостатина до нормализации уровня ИФР-1 после лучевого воздей­ствия [17].

**Динамика изменений подходов к лечению акромегалии**

В настоящее время в мировой практике меняется подход к оказанию помо­щи пациентам с акромегалией. Ранее проводилось эндокринологическая диа­гностика, хирургическое лечение, при неэффективности которого проводи­лась лучевая терапия. При отсутствии компенсации дальнейшее наблюдение и симптоматическое лечение пациенты проходили у эндокринолога [6-8, 17].

Данные факторы привели к тому, что появилась концепция мультидисци- плинарного подхода в лечении акромегалии [7].

Эволюционно менялись и критерии выхода на ремиссию. Общая тенден­ция - ужесточение критериев ремиссии при лабораторном контроле [7, 8].

Так, по опубликованным международным рекомендациям по лечению акромегалии от 2018 г. внесены изменения в критерии биохимического кон­троля в сторону ужесточения. Критерием установки биохимического контро­ля акромегалии является надир уровня гормона роста <0,4 мкг/л (цд/l) после проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГГТ). Ранее, в 2014 г., Международный консенсус уровнем контроля считал надир уровня гормона роста <1 мкг/л (цд/l) после проведения ОГГТ [7].

В настоящее время транссфеноидальные эндоскопические технологии по­зволяют удалять соматотропиномы с достижением радикальности в 65-85% [8, 17]. Нейрохирургические технологии, лабораторные диагностические ме­тоды, технологии лучевого воздействия непрерывно совершенствовались. Прогресс в фармакологии определил возможность проведения медикамен­тозного лечения акромегалии [6, 8, 17].

В настоящее время для улучшения результатов лечения (повышения ча­стоты выхода на ремиссию) и повышения качества жизни пациентов отмечено смещение акцентов в пользу персонифицированного подхода в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации в каж­дом конкретном случае [7, 17]. С 2018 г. в клинических протоколах закрепле­но, что после проведения оперативного лечения необходимо подождать не менее 12 недель, чтобы оценить уровни ИФР-1, так как имеет место замед­ленное снижение его по сравнению с постоянным уровнем гормона роста в послеоперационном периоде. Также появилась рекомендация не проводить измерение уровня гормона роста у пациентов, получающих пегвисомант, так как его уровни остаются повышенными [7, 12].

В современных научных публикациях отмечена важность создания нацио­нальных баз данных (регистров) акромегалии, использование которых позво­ляет более эффективно обеспечивать преемственность в лечении пациентов и эффективнее расходовать ресурсы системы здравоохранения [8]. Измене­ния стратегии диагностики, подходов к скринингу расширили возможности раннего выявления пациентов с акромегалией. Страны, которые используют данные критерии, имеют большую выявляемость, чем страны, которые не имеют национальных регистров [4].

Эволюционные изменения лечебной стратегии, которая предполагает на фоне мультидисциплинарного взаимодействия персонифицированный под­ход с использованием как хирургического, так и лучевого и лекарственного воздействий, позволили обеспечить выход на ремиссию большего числа па­циентов: с 45-50% в конце 1990-х годов до 55-60% в 2000-2010-х годах и до 65-85% в настоящее время [6, 14, 15, 17].

Выводы

Акромегалия является сложным нейроэндокринным заболеванием. Для лечения пациентов необходимо применять мультидисциплинарный подход с персонификацией лечебной стратегии в каждом конкретном случае.

Акромегалия сложна в диагностике, особенно в начальном периоде забо­левания. Роль скрининга в настоящий момент рассматривается как перспек­тивная возможность улучшения ранней диагностики.

Использование стереотаксических лучевых методов (SRT, SRS) позволяет достигать лучших результатов с меньшим количеством осложнений в случаях противопоказаний к хирургическому методу лечения либо при невозможно­сти проведения операции.

Применение медикаментозного лечения аналогами соматостатина про­лонгированного действия в предоперационном периоде позволяет подго­товить пациента к проведению операции. Также медикаментозное лечение позволяет контролировать уровень ИФР-1 до достижения ремиссии после лучевого воздействия.

Наличие в стране национального регистра пациентов с акромегалией по­зволяет оптимально управлять процессом оказания лечебно-диагностиче­ской помощи, иметь объективный контроль результатов лечения, оптимизи­ровать нагрузку на систему здравоохранения.

**Литература**

1. Пронин В.С. Диагностические и прогностические факторы, определяющие особенности клинического течения и тактику лечения акромегалии : авто- реф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / В. С. Пронин. - М., 2012. - 49 с.
2. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes / S. Melmed [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. - 2018. - Vol. 14. - P. 552-561.
3. Diagnostics and treatment of acromegaly - updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology / M. Bolanowski [et al.] // Endokrynologia Polska. - 2019. - Vol. 70. - P. 2-18.
4. Fernandez, A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross­sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) / A. Fernandez, N. Karavitaki, J. A. Wass // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2010. - Vol. 72, № 3. - P. 377-382.
5. Epidemiology of acromegaly: review of population studies / A. Lavrentaki [et al.] // Pituitary. - 2017. - Vol. 20. - P. 4-9.
6. Acromegaly / A. Colao [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. - 2019. - Vol. 5.
7. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007 / A. Raappana [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2010. - Vol. 95, № 9. - P. 4268-4275.
8. Rosario, P.V. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population / P.V. Rosario // Pituitary. - 2011. - Vol. 14. - P. 217-221.
9. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Melmed [et al.] // J. Clin. Metab. - 2014. - Vol. 99, iss. 11. - P. 3933-3951.
10. Pituitary gigantism: a rare learning opportunity / O. M. Bendor-Samuel [et al.] // Archives of Disease in Childhood - Education & Practice Edition. - 2020. - Vol. 105. - P. 111-116.
11. Acromegaly in the elderly patients / M. R. Ambrosio [et al.] // Endocrine. - 2020. - Vol. 68. - P. 16-31.
12. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines / M. Fleseriu [et al.] // Pituitary. - 2020. - Mode of access: [https://doi.org/10.1007/s11102- 020-01091-7](https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7).
13. Super Giant Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma in Young Woman: From Ventricles to Nose / F. Penner [et al.] // World Neurosurgery. - 2019. - Vol. 122. - P. 544-548.
14. The effects of pre-operative somatostatin analogue therapy on treatment cost and remission in acromegaly / O. P. Korkmaz [et al.] // Pituitary. - 2019. - Vol. 22. - P. 387-396.
15. Delayed Remission of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma After Transsphenoidal Adenectomy / Z. Wang [et al.] // World Neurosurgery. - 2019. - Vol. 122. - P. e1137-e1145.
16. Scacchi, M., Cavagnini, F. Acromegaly / M. Scacchi, F. Cavagnini // Pituitary. - 2006. - Vol. 9. - P. 297-303.
17. Jallad, R. S., Bronstein, M. D. Acromegaly in the elderly patient / R. S. Jallad, M. D. Bronstein // Arch. Endocrinol. Metab. - 2019. - Vol. 63, iss. 6. - P. 638-645.

УДК 616.721.4/.6-009.7

Сидорович Р.Р., Боярчик В.П., Алексеевец В.В., Терехов В.С., Щемелев А.В. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Sidorovich R., Bayarchyk V., Alekseevets V., Terekhov V., Schemelev A.

Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Фасеточный синдром. Радиочастотная денервация фасеточных суставов

Facet Joint Syndrome. Radiofrequency Denervation of the Facet Joints

**Резюме**

Боль в области позвоночника - важная социально значимая проблема в медицине. Частой причиной хронической боли в позвоночнике является па­тология дугоотростчатых суставов. Анамнез и осмотр пациента могут помочь в предположении диагноза фасеточного синдрома. Нейровизуализация по­зволяет подтвердить дегенеративные изменения в суставах позвоночника и исключить другие патологии, однако отсутствуют корреляции с клинической картиной и эффективностью тестовых блокад. Тестовая блокада - наиболее достоверный способ диагностики фасеточного синдрома. Консервативная те­рапия соответствует лечению неспецифической боли в спине. При отсутствии эффекта от консервативной терапии необходимо рассмотреть вопрос об интервенционном лечении. Наиболее эффективным и безопасным методом является радиочастотная денервация фасеточных суставов. В РНПЦ невроло­гии и нейрохирургии радиочастотная денервация выполнена у 12 пациентов. В 10 случаях (83,3%) пациенты отметили снижение болевого синдрома более чем на 50% в течение 6 месяцев.

**Ключевые слова:** фасеточный синдром, радиочастотная абляция, болевой синдром, дугоотростчатые суставы.

**Abstract**

Low back pain is the most common pain syndrome. Facet joint degenerative osteoarthritis is the most frequent form of facet joint pain. History and physical examination may suggest but not confirm facet joint syndrome. Although imaging (radiographs, MRI, CT) for back pain syndrome is very commonly performed, there

are no effective correlations between clinical symptoms and degenerative spinal changes. Diagnostic positive facet joint block can indicate facet joints as the source of chronic spinal pain. These patients may benefit from specific interventions to eliminate facet joint pain such as radiofrequency ablation. The purpose of this review is to describe the anatomy, epidemiology, clinical presentation, and radiologic findings of facet joint syndrome. In our institute facet joint denervation has been performed in 12 cases. In 10 cases (83.3%) we observed long term pain relief.

**Keywords:** facet joint syndrome, radiofrequency ablation, pain syndrome.

Введение

Боль в области позвоночника - важная социально значимая проблема в медицине. Распространенность вертеброгенной боли составляет около 15% среди взрослого населения [1-3]. Частой причиной формирования хрониче­ской боли в шейном и поясничном отделах позвоночника является патология дугоотростчатых суставов - до 40% цервикалгий и люмбалгий без проявле­ния радикулопатии [4]. В научной литературе можно встретить множество названий, характеризующих данную патологию: фасеточный синдром, фасет- синдром, артроз межпозвонковых суставов, артроз дугоотростчатых суста­вов, спондилоартропатический синдром [1]. Несмотря на то, что в междуна­родной классификации болезней фасеточный синдром не имеет собственно­го кода и кодируется как «другие дорсопатии» (M53.8), огромное количество публикаций и исследований подтверждают актуальность данной проблемы [19, 20].

Впервые в 1911 г. Goldthwaite отметил, что фасеточные суставы могут быть существенным источником вертеброгенной боли [14]. Термин «фасеточный синдром» ввел Ghormley в 1933 г. [15]. В 1963 г. Hirsch с соавторами воспро­извели в эксперименте болевой синдром в поясничном отделе позвоночника путем инъекций в проекции дугоотростчатых суставов [16]. Первую денерва­цию фасеточных суставов выполнил W. Rees в 1970-х гг. [17]. Несколько позд­нее Shealy провел радиочастотную денервацию под рентгеноскопическим контролем [18]. На сегодняшний день в Соединенных Штатах Америки денер­вация межпозвонковых суставов стоит на втором месте по частоте выполне­ния среди всех манипуляций в клиниках, занимающихся лечением хрониче­ской боли [5, 9].

**Цель исследования**

Провести анализ современного состояния проблемы диагностики и лече­ния фасеточного синдрома, а также провести оценку преимущества радиоча­стотной денервации дугоотростчатых суставов в лечении хронической верте- брогенной боли.

Современные аспекты патофизиологии, диагностики и лечения фасе­точного синдрома

**Патофизиология фасеточного синдрома.** Дугоотростчатый сустав - истинный синовиальный сустав, который содержит отдельное суставное пространство, способное вместить от 1 до 1,5 мл жидкости, синовиальную мембрану, гиалиновые поверхности хряща и фиброзную капсулу. Каждый фа­сеточный сустав получает двойную иннервацию от медиальных ветвей, воз­никающих из задних первичных ветвей на том же уровне и на один уровень выше (нервы Люшка). В суставных капсулах имеются механорецепторы и но- цицепторы - неинкапсулированные, свободные, тонко миелинизированные ноцицепторы, повсеместно встречающиеся в фиброзных тканях связок, кап­сул и быстро реагирующие на механические и химические раздражения. Они вызывают боль и рефлекторные ответы поперечнополосатых и гладких мышц [3, 5].

Основная анатомическая единица позвоночника, часто называемая трех­суставным комплексом, состоит из парных фасеточных суставов и межпозво­ночного диска. Вместе эти суставы поддерживают и стабилизируют позвоноч­ник, а также предотвращают травмы, ограничивая движение во всех плоско­стях движения. Изменения в любом компоненте этого комплекса приводят к предсказуемым изменениям в других компонентах. Показано, что дегенера­ция и потеря структурной целостности межпозвонковых дисков приводят к сопутствующим дегенеративным изменениям в дугоотростчатых суставах [5].

У молодых людей дугоотростчатые суставы довольно крепкие и способ­ны поддерживать почти вдвое больший вес тела. По мере старения суставы становятся более слабыми и бипланарными, переходя от преимущественно корональной ориентации к более заметному сагиттальному положению [5]. Adams и Hutton [13] выяснили, что нагрузка на фасеточные суставы в норме в положении стоя в поясничном отделе составляет примерно 16% от всей нагрузки на позвоночник. В положении сидя нагрузка снижается до 0%. При поражении дисков основная весовая нагрузка постепенно переходит на меж­позвонковые суставы, достигая с течением времени 47-70%. Перегрузка ве­дет к изменениям в них: синовииту с накоплением синовиальной жидкости между фасетками; дегенерации суставного хряща; растягиванию капсулы суставов и подвывихам в них, что приводит к боли от растяжения суставной капсулы. Увеличение суставных впадин может также сдавливать выходящий нервный корешок в нервном отверстии или спинномозговом канале. Продол­жающаяся дегенерация благодаря повторным микротравмам, весовым и ро­таторным перегрузкам ведет к периартикулярному фиброзу и формированию субпериостальных остеофитов. В конце концов суставы резко дегенерируют и почти полностью теряют хрящ [3, 5]. При воспалении в дугоотростчатых суставах нарастают такие медиаторы воспаления, как окись азота, интерлей­кин-6, простагландин Е2 [1, 5]. Постоянный ноцицептивный стимул неизменно приводит к периферической сенсибилизации, и, если причина не исчезает, может развиться центральная сенсибилизация [5].

**Клиническая картина и диагностика.** Большинство исследователей счи­тают, что крайне тяжело выделить симптомы, патогномоничные для фасеточ­ного синдрома ввиду многокомпонентного характера причин, вызывающих боли в спине [1, 5]. Однако имеется определенный перечень характерных сим­птомов, позволяющих дифференцировать группу пациентов для дальнейшей диагностики.

Основной жалобой является боль в спине, локализующаяся параверте- брально, без иррадиации далеко от области поражения. Начало болевого син­дрома может быть связано с ротацией, боль усиливается в статических поло­жениях. Характерна скованность по утрам, снижение боли после гимнастики и также при разгрузке позвоночника. Применение опоры, сидячее положение, легкая флексия уменьшают болевой синдром. Пациенты отмечают постепен­ное ухудшение с течением времени. Боль чаще локализуется в поясничном отделе позвоночника, в четыре раза реже - в шейном отделе и в десять раз реже - в грудном [1].

Нейровизуализация помогает объективизировать патологию дугоотрост- чатых суставов. Ведущими методами в данном случае являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Чувствительность и специ­фичность исследований достигают 80-90%. Томография позволяет провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями позвоночника. Рентгенография может быть использована как скрининговый метод диагно­стики ввиду меньшей чувствительности и специфичности [1, 4].

В проведенном в 2012 г. метаанализе Cohen с соавторами выделили кор­реляцию успешных диагностических блокад фасеточных суставов и возраста пациентов старше 50 лет. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях не было выявлено четкой связи конкретных клинических сим­птомов, а также рентгенологических признаков поражения суставов с успеш­ными диагностическими блокадами. В связи с чем авторы считают наиболее достоверным методом диагностики фасеточного синдрома диагностическую блокаду фасеточного сустава с местным анестетиком [4, 9].

Многочисленные исследования подтверждают, что внутрисуставные и периартикулярные блокады одинаково эффективны для диагностики фасе­точного синдрома [1, 4, 5, 9]. С целью повышения чувствительности и сниже­ния числа ложноположительных результатов необходимо выполнять следу­ющие рекомендации: проведение плацебо-контроля; введение препарата в нижнюю точку на поперечном отростке позвонка; объем введения должен составлять не более 0,5 мл; избегание подкожного и внутримышечного вве­дения анестетика; использование только одноигольного введения; использо­вание КТ-навигации при введении препаратов в дугоотростчатый сустав; не использовать седацию или системные опиоиды при проведении процедуры. Положительный ответ возникает тогда, когда пациент испытывает облегчение боли, которое длится по крайней мере столько же, сколько длится действие анестетика [1]. В сомнительных случаях возможно проведение повторной диагностической блокады с анестетиком, длительность действия которого от­личается от препарата, использованного при первой блокаде. В этом случае, однако, повышается вероятность ложноотрицательного результата. С точки зрения врача, блокада несет не диагностическую, а скорее прогностическую функцию для определения показаний к оперативному лечению и оценки ве­роятности успеха проведения денервации фасеточных суставов [4, 9].

**Лечение фасеточного синдрома.** Консервативная терапия фасеточного синдрома предполагает комплексное использование лекарственных и неме­дикаментозных методов лечения.

Доказано, что умеренная физическая активность, связанная с повседнев­ными бытовыми нагрузками, способствует снижению интенсивности боли при фасет-синдроме. Рекомендуется избегать статических и тяжелых физических нагрузок. Занятия лечебной физкультурой могут способствовать скорейшей реабилитации пациентов с хроническим болями в спине. Увеличение интен­сивности нагрузок должно быть постепенным, под контролем специалиста. Ориентиром для ограничения силы нагрузки служит интенсивность болевого синдрома. Отсутствуют доказательства преимуществ разных видов упражне­ний в сравнении друг с другом [3].

Лечебный массаж обладает кратковременным обезболивающим эффек­том. Мануальная терапия более эффективна при выполнении процедуры на грудном и шейном уровнях в сравнении с поясничным отделом позвоночни­ка. Выполнение мануальной терапии противопоказано при наличии неста­бильности сегментов позвоночника или дегенеративных изменений межпоз­вонковых дисков.

Умеренным кратковременным обезболивающим эффектом обладают иглорефлексотерапия, кинезиотерапия, когнитивно-поведенческая и другие виды психотерапевтических методик. Отсутствуют публикации, подтверждаю­щие преимущества одних немедикаментозных методов лечения перед други­ми. Доказательная база имеющихся исследований низкая [19].

Для медикаментозной терапии спондилоартроза с болевым синдро­мом применяют следующие группы лекарственных средств: ненаркотиче­ские анальгетики, включая нестероидные противовоспалительные сред­ства; глюкокортикоиды; противоэпилептические средства, используемые для купирования нейропатической боли; миорелаксанты; антидепрессанты; витамины группы В; корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани; ней- ропротективные препараты [1, 3]. Назначение опиоидных анальгетиков об­ладает краткосрочным, до трех месяцев, положительным эффектом. Не име­ется доказательств эффективности опиатов при длительном применении [9]. В целом лекарственная терапия идентична лечению неспецифической боли в спине. Следует помнить, что длительное применение нестероидных противо­воспалительных препаратов связано с высоким риском развития побочных эффектов, особенно у пожилых людей [4].

К интервенционным методам лечения относят внутрисуставные и параар- тикулярные блокады с анестетиками и глюкокортикоидами [1].

Доказательность эффективности внутрисуставного введения глюкокор­тикоидов низкая. Данные о положительном результате лечения варьируются от 20% до 70%. В большинстве исследований перед выполнением блокад не проводились диагностические тесты с местным анестетиком. Плацебо-кон- тролируемые исследования с использованием физиологического раствора как альтернативы глюкокортикоидам не показали значительной разницы в облегчении болевого синдрома [9]. Альтернативой глюкокортикоидам может быть внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты. Гиалуро­наты стимулируют синтез хрящевой ткани дугоотростчатых суставов и этим создают условия для пролонгированного клинического эффекта (до 6 меся­цев) [4]. Достоверных мультицентровых рандомизированных двойных слепых исследований, доказывающих эффективность гиалуроновой кислоты при ле­чении фасет-синдрома, в настоящее время не имеется [1, 9].

В большинстве случаев исследователи отдают предпочтение параарти- кулярным блокадам. Преимущество параартикулярной инъекции перед вну­трисуставной заключается в том, что вокруг дугоотростчатого сустава рас­полагается большее количество ноцицептивных вегетативных структур, уча­ствующих в образовании многообразных рефлекторных синдромов артроза межпозвоночных суставов. В рандомизированных исследованиях показано, что до 80% пациентов отмечают стойкое улучшение в среднем от двух до трех месяцев [1, 4].

Необходимо отметить, что точность выполнения внутрисуставного и па- раартикулярного введения препарата может быть подтверждена только с по­мощью интраоперационного КТ-контроля [5].

**Денервация фасеточных суставов.** Основным методом хирургического лечения фасеточного синдрома является радиочастотная денервация (РЧД) дугоотростчатых суставов. Синонимом РЧД является термин «высокочастот­ная селективная нейротомия». Для денервации каждого сустава коагулиру­ются медиальные веточки задних ветвей одноименного и вышележащего спинномозговых нервов [6]. При данном виде денервации высокочастотный ток, проходящий через неизолированный отдел электрода, вследствие со­противления окружающих мягких тканей нагревает и повреждает их, по­рождает коагуляцию вовлеченного в патологический процесс нерва и его окончаний. Контролируемая ограниченная термодеструкция с заданными параметрами времени и температуры позволяет прервать ноцицептивный путь. После РЧД периферических нервов при болевых синдромах не обра­зуется концевая неврома и риск ухудшения боли и развития нейропатии ми­нимальный. Следует отметить, что РЧД не воздействует на состояние дуго- отростчатых суставов, а только оказывает симптоматический эффект, при­водя к регрессу боли. При этом эффект более длительный и устойчивый, чем при медикаментозных блокадах. Доказано, что РЧД фасеточных суста­вов обладает более выраженным обезболивающим действием в сравнении с пульсовой радиочастотной абляцией, которая не вызывает повреждения нервной ткани [9].

Наиболее часто данный вид оперативного лечения выполняется на по­ясничном уровне. Cohen и Raja провели метаанализ, показавший высокую противоболевую эффективность денервации дугоотростчатых суставов [5]. Успешным считался результат, когда уровень боли снижался на 50% и более по визуально-аналоговой шкале оценки боли (ВАШ). Наибольший процент успешных процедур (до 90%) наблюдался у пациентов с положительным отве­том от диагностической блокады при правильном выполнении манипуляции. В случаях сомнительного результата диагностической блокады успешность РЧД снижалась до 40-50%. В группах плацебо, когда проводилась только сти­муляция нервов Люшка, положительных результатов не наблюдалось. Реци­див болевого синдрома возникал в среднем через 6-12 месяцев. Однако во многих случаях обезболивающий эффект сохранялся в течение нескольких лет. А.В. Яриков и соавторы при выполнении более 150 денерваций в год на­блюдают положительный результат в 70-80% случаев с длительностью эффек­та 14-16 месяцев [1].

При выполнении денервации фасеточных суставов на шейном уровне так­же наблюдались хорошие результаты. McDonald и соавторы зафиксировали значительный регресс боли у 77% пациентов, длящийся более года [11]. Также были эффективны повторные РЧД при рецидиве болевого синдрома. D. Sapir и J. Goup выполнили денервацию у 50 пациентов. Продуктивного результата удалось достичь у 89% пациентов, при этом у 40% болевой синдром снизился более чем на 80% [12].

В связи с тем, что на грудном уровне фасеточный синдром встречается реже, число публикаций, описывающих РЧД суставов грудного отдела позво­ночника, невелико. Снижение болевого синдрома отмечалось от 40 до 60% случаев при наблюдении от двух до шести месяцев [19]. Это связано с анато­мо-физиологическими особенностями грудного отдела позвоночника, кото­рый выполняет не только опорную, двигательную и защитную функции, но и участвует в образовании реберного каркаса. Кроме дугоотростчатых суста­вов, в грудном отделе имеются еще по два позвоночно-реберных и реберно­поперечных суставов, каждый из которых может быть источником боли [1, 4].

Повышение результативности выполнения РЧД фасеточных суставов мо­жет быть проведено двумя путями: повышение качества отбора пациентов и оптимизация самой процедуры денервации. Так, в первом случае при сомни­тельных результатах от диагностической блокады рекомендуется выполнить повторную контролируемую блокаду, что может быть непрактично в клини­ческих условиях, а также приведет к снижению положительных результатов денервации в общей группе пациентов. Следует тщательно выполнять диф­ференциальную диагностику, так, при дискогенной природе боли денервация фасеточных суставов будет неэффективна. Кроме того, необходимо исключить соматоформное болевое расстройство, когда любые интервенционные мани­пуляции не приведут к улучшению. Во втором случае результат зависит от опыта специалиста и техники выполняемого вмешательства. Для повышения результативности рекомендуется использовать широкий электрод, что позво­лит увеличить площадь деструкции; устанавливать электрод параллельно не­рву; проводить электрофизиологический контроль; выполнять деструкцию в двух точках - по верхнему и нижнему краю сустава; вводить после процедуры локальный анестетик с глюкокортикоидом для предотвращения дегенерации нерва и усиления воспалительных изменений в послеоперационном периоде [1, 4, 9].

Химическая денервация фасеточных суставов применяется значительно реже ввиду высокого риска осложнений из-за неконтролируемого и непред­сказуемого распространения действующего вещества. А.В. Яриков и соавторы выполнили дерецепцию спиртовым раствором с местным анестетиком и опи­сали положительный результат у 60% пациентов длительностью до 6 месяцев [1]. Других публикаций при анализе литературы за 10 лет не имеется [19].

**Анализ результатов радиочастотной денервации фасеточных суста­вов в РНПЦ неврологии и нейрохирургии**

**Материалы и методы.** С 2017 по 2020 г. в РНПЦ неврологии и нейро­хирургии проведено нейрохирургическое лечение фасеточного синдрома у 12 пациентов в возрасте от 43 до 78 лет. Мужчины составили 41,7% (5 па­циентов), женщины - 58,3% (7 пациентов). Все пациенты предъявляли жа­лобы на умеренные боли в поясничном отделе позвоночника без ирради­ации в нижние конечности, длящиеся более шести месяцев. Два пациента (16,7%) ранее перенесли оперативные вмешательства на поясничном отделе позвоночника - микродискэктомию. Проведенное консервативное лечение у всех пациентов без выраженного положительного эффекта. Один пациент (8,3%) принимал трамадол в дозировке 50 мг два раза в день. С целью диффе­ренциальной диагностики всем пациентам была выполнена магнитно-резо­нансная томография и функциональная рентгенография поясничного отдела позвоночника (в положении сгибания и разгибания). Патологии межпозвон­ковых дисков, нестабильности сегментов в поясничном отделе позвоночника, а также других нарушений, требующих хирургического вмешательства, выяв­лено не было.

Всем пациентам выполнена диагностическая блокада фасеточных суста­вов с местным анестетиком (лидокаин) с обеих сторон на уровне боли и на смежных уровнях. Пациенты отметили снижение болевого синдрома более чем на 50% длительностью более одного часа, что было расценено как поло­жительный результат диагностической блокады.

Радиочастотная денервация фасеточных суставов проводилась на уров­нях выполненных блокад. После инфильтративной анестезии кожи местным анестетиком паравертебрально иглами с изоляцией пунктировали кожу. Не­изолированные концы игл под рентген-контролем подводили к фасеточным суставам (по два на каждый уровень). Затем выполнялся интраоперационной КТ-контроль с трехмерной реконструкцией и коррекцией положения игл от­носительно предполагаемого места расположения нервов Люшка. Далее в канюлю устанавливался электрод и проводилось электрофизиологическое тестирование с целью исключения воздействия на двигательную часть нерва. После тестирования через иглу вводили 0,5 мл местного анестетика с целью обезболивания, а затем выполняли радиочастотную деструкцию с температу­рой 80 градусов Цельсия и экспозицией в 80 секунд. Манипуляция проводи­лась на уровне боли и на смежных уровнях выше и ниже с обеих сторон.

**Результаты и обсуждение.** Все пациенты отметили снижение болевого синдрома на следующий день после операции, из них 83,3% (10 человек) - бо­лее чем на 50% при оценке по ВАШ. На контрольном осмотре через 6 месяцев рецидива болевого синдрома выявлено не было. Наш результат сравним с дан­ными зарубежных исследований. В.В. Щедренок и соавторы в 2010 г. отмечают эффективность РЧД фасеточных суставов в 67,1% случаев из 38 пациентов при наблюдении более трех месяцев [7]. Van Kleef и соавторы в плацебо-контро- лируемом рандомизированном исследовании также показали улучшение в 67% случаев [8]. В 2013 г. в ретроспективном исследовании Derby и соавторы описали снижение болевого синдрома после РЧД дугоотростчатых суставов у 77% пациентов при наблюдении более 6 месяцев [10]. Повышение эффектив­ности авторы связывают с тактикой отбора пациентов и техникой выполнения диагностической блокады [5, 9]. Несмотря на небольшую группу пациентов в нашем исследовании, мы, учитывая строгий подход к подбору пациентов на этапе диагностики, связываем успех с использованием интраоперационного КТ-контроля, который позволяет значительно повысить точность позицио­нирования электрода перед проведением денервации. С увеличением числа РЧД возможно будет определить корреляции положительного исхода и ис­пользования интраоперационной компьютерной томографии.

Отсутствие эффекта от РЧД мы получили у двух пациентов (16,7%). Боле­вой синдром снизился, однако они остались неудовлетворены результатом лечения. Это пациенты, ранее перенесшие операции на позвоночнике. Cohen и соавторы в проведенном метаанализе исходов РЧД фасеточных суставов также отметили низкую частоту положительных результатов у пациентов с синдромом оперированного позвоночника [4, 9].

Одному пациенту повторно выполнена денервация через один месяц, од­нако снижения болевого синдрома достичь не удалось. Второй пациент отме­тил изменение характера боли в послеоперационном периоде и смещение ее в сторону крестцово-подвздошного сочленения справа. После успешного вы­полнения диагностической блокады решено было провести РЧД крестцово­подвздошного сочленения под КТ-контролем.

Пациент отметил значительное улучшение. В послеоперационном пери­оде был отменен трамадол. При контрольном осмотре через 6 месяцев уси­ления болевого синдрома пациент не отмечал. Исследования, описывающие денервацию как фасеточных, так и крестцово-подвздошных сочленений, не проводились.

Осложнений после РЧД в нашем исследовании выявлено не было ни в по­слеоперационном, ни в отдаленном периодах.

Таким образом, радиочастотная денервация дугоотростчатых суставов является безопасным эффективным нейрохирургическим методом лечения хронической боли при фасеточном синдроме.

**Выводы**

1. . Патология дугоотростчатых суставов - частая причина вертеброгенных хронических болевых синдромов. Количество публикаций, затрагиваю­щих данную проблематику, увеличивается, что подтверждает актуаль­ность вопроса.
2. . Надежным диагностическим критерием фасеточного синдрома является блокада с местными анестетиками. Снижение ложноотрицательных ре­зультатов может быть достигнуто проведением двойных блокад с разными анестетиками.
3. . При отсутствии эффекта от консервативной терапии и блокад с глюкокор­тикоидами, а также длительности болевого синдрома более трех месяцев необходимо рассмотреть вопрос об оперативном лечении.
4. Наиболее эффективным методом нейрохирургического лечения фасет- синдрома является радиочастотная денервация дугоотростчатых суста­вов Данный метод позволяет достичь стойкого снижения интенсивности болей и улучшить качество жизни при минимальном риске осложнений
5. Критериями неэффективности РЧД являются неправильный отбор паци­ентов, а также нарушение технологии вмешательства
6. Использование интраоперационных электрофизиологического и КТ- контроля позволяет повысить результативность радиочастотной денерва­ции дугоотростчатых суставов

**Литература**

1. Яриков, А В Спондилоартроз: патогенез, клиника, диагностика и лече­ние (обзор литературы и собственный опыт) / А В Яриков, А А Денисов, О . А . Перльмуттер // Клиническая практика. - 2019 .-Т. 10, №4 . - C . 61-73 .
2. Сидоров, А. В. Опыт применения метода интервенционного обезболива­ния при спондилоартрозе дугоотростчатых суставов грудного и пояснич­ного отделов позвоночника / А. В. Сидоров, О. А. Якушин, В. В. Агаджанян, А. В. Новокшонов // Политравма. - 2016. - № 1. - С. 51-56.
3. Воробьева, О. В. Роль суставного аппарата позвоночника в формировании хронического болевого синдрома. Вопросы терапии и профилактики / О. В. Воробьева // Нервные болезни. - 2010. - №2. - С. 22-26.
4. Cohen, S. Facet joint pain—advances in patient selection and treatment / S. Cohen, J. Huang, C. Brummett // Nat Rev Rheumatol. - 2013. - №9. - P. 101-116.
5. Cohen, S. P. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain / S. P. Cohen, S. N. Raja // Anesthesiology. - 2007. - Vol. 106(3). - P. 591-614.
6. Продан, А. И. Денервация суставов позвоночника: pro et contra / А. И. Про­дан, А. А. Сиренко, В. А. Колесниченко // Хирургия позвоночника. - 2005. - №3. - С. 78-86
7. Щедренок, В. В. Малоинвазивная хирургия дегенеративных заболеваний позвоночника / В. В. Щедренок, А. В. Иваненко, К. И. Себелев, О. В. Могучая // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. - 2010. - Т. 169, № 2. - С. 102-104.
8. Van Kleef, M. Randomized trial of radiofrequency lumbar facet denervation for chronic low back pain / M. van Kleef, G. A. Barendse, A. Kessels, H. M. Voets, W. E. Weber, S. de Lange // Spine (Phila Pa 1976). - 1999. - Vol. 24(18). - P. 1937-1942.
9. Cohen, S. P. Consensus practice guidelines on interventions for lumbar facet joint pain from a multispecialty, international working group / S. P. Cohen [et al.] // Regional Anesthesia & Pain Medicine. - 2020. - Vol. 45 - P. 424-467.
10. Derby, R. Cost comparisons of various diagnostic medial branch block protocols and medial branch neurotomy in a private practice setting. / R. Derby [et al.] // Pain Med. - 2013 - Vol. 14. - P. 378-391.
11. McDonald, G. J. Long-term follow-up of patients treated with cervical radiofrequency neurotomy for chronic neck pain / G. J. McDonald, S. M. Lord, N. Bogdu // Neurosurgery. - 1999. - Vol. 45(1). - P. 61-67.
12. Sapir, D Radiofrequency medial branch neurotomy in litigant and nonlitigant patients with cervical whiplash: a prospective study / D. Sapir, J. M. Gorup // Spine (Phila Pa 1976). - 2001. - Vol. 26(12). - P. 268-273.
13. Adams, M. A. The effect of posture on the role of the apophyseal joints in resisting intervertebral compressive forces / M. A. Adams, W. C. HuttonWC // J. Bone Joint Surg (Br). - 1980. - Vol. 62. - P. 358-362.
14. Goldthwaite, J. E. The lumbosacral articulation: An explanation of many cases of lumbago, sciatica, and paraplegia / J. E. Goldthwaite // Boston Med Surg J. - 1911. - Vol. 164. - P. 365-372.
15. Ghormley R. K. Low back pain with special reference to the articular facets, with presentation of an operative procedure. / R. K. Ghormley // JAMA. - 1933. - Vol. 101. - P. 1773-1777.
16. Hirsch, C. The anatomical basis for low back pain: Studies on the presence of sensory nerve endings in ligamentous, capsular and intervertebral disc structures in the human lumbar spine / C. Hirsch, B. E. Ingelmark, M. Miller // Acta Orthop Scand. - 1963. - Vol. 33. - P. 1-17.
17. Rees, W. E. Multiple bilateral subcutaneous rhizolysis of segmental nerves in the treatment of the intervertebral disc syndrome / W. E. Rees // Ann Gen Pract. - 1971. - Vol. 26. - P. 126-127.
18. Shealy, C. N. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets: Treatment for chronic back pain and sciatica / C. N. Shealy // J. Neurosurg. - 1975. - Vol. 43. - P. 448-451.
19. Manchikanti, L. Comprehensive Evidence-Based Guidelines for Facet Joint Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines / L. Manchikanti [et al.] // Pain Physician. - 2020. - Vol. 23. - P. 1-127.
20. Коновалов, Н. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фасеточного синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника / Н. А. Коновалов [и др.] // Клинические рекомендации. - Москва. - 2015.

УДК 617.51-089.12:616-089.5-036.6

Лобановская О.Н., Сидорович Р.Р., Василевич Э.Н., Родич А.В., Терехов В.С., Ракоть Г.Ч.

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

Lobanovskaya O., Sidorovich R., Vasilevich E., Rodich A., Terekhov V., Rakot G. Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Опыт применения краниотомии в сознании в нейрохирургической практике

Experience of Using Awake Craniotomy in Neurosurgical Practice

Резюме

Цель исследования: повысить качество анестезиологического сопрово­ждения нейрохирургических операций с интраоперационным пробуждением пациента.

Статья посвящена проведению краниотомии в сознании в нейрохирурги­ческой практике, которая позволяет выполнить хирургу оптимальную ре­зекцию опухоли с меньшим риском развития неврологического дефицита. Объектом исследования явились пациенты (n=21) с новообразованиями в функционально значимых зонах головного мозга (n=13, 61,7%) и фармако­резистентной эпилепсией (n=8, 38,3%). Средний возраст оперированных составил 39,2 [26,0; 55,0] года. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 225±56,25 минуты. Картирование речевых зон го­ловного мозга было успешно проведено во всех случаях (n=21, 100%). Среди пациентов, перенесших краниотомию в сознании, 20 (95%) человек были вы­писаны из клиники с положительным исходом (улучшение либо отсутствие ухудшения неврологического статуса). Осложнений (судороги, гипертония, угнетение дыхания, тошнота и рвота, отек мозга), характерных для данно­го способа анестезиологического пособия и описанных другими авторами, нами не наблюдалось. Применение методики «awake craniotomy» у пациен­тов с новообразованиями в функционально значимых зонах головного мозга и фармакорезистентной эпилепсией позволило избежать развития тяжелого неврологического дефицита.

**Ключевые слова:** краниотомия в сознании, новообразования головного моз­га, краниотомия.

Abstract

Objective of the study: to improve the quality of anesthetic support of neurosurgical operations with intraoperative awakening of the patient

The article is devoted to awake craniotomy in neurosurgical practice, which allows the surgeon to perform optimal tumor resection with a lower risk of developing neurological deficits. The object of the study was patients (n=21) with neoplasms in functionally significant areas of the brain (n=13, 61.7%) and drug-resistant epilepsy (n=8, 38.3%). The average age of the operated patients was 39.2 [26.0; 55.0] years. The average duration of the surgical intervention was 225±56.25 minutes. Brain speech zones were successfully mapped in all cases (n=21, 100%). Among the patients who underwent awake craniotomy, 20 (95%) people were discharged from the clinic with a positive outcome (improvement or no worsening of neurological status). We did not observe any complications (convulsions, hypertension, respiratory depression, nausea and vomiting, cerebral edema) characteristic of this method of anesthesia and described by other authors. The use of the “awake craniotomy” technique in patients with neoplasms in functionally significant areas of the brain and drug-resistant epilepsy made it possible to avoid the development of severe neurological deficits.

**Keywords:** awake craniotomy, neoplasms of the brain, craniotomy.

Введение

Удаление новообразований головного мозга и эпилептогенных очагов, расположенных в функционально значимых областях, отвечающих за реали­зацию спонтанных движений, речи, зрения, сопряжено с повышенным риском развития тяжелых ятрогенных осложнений и инвалидизации пациентов.

К функционально значимым областям относят зоны пре- и постцентраль­ных извилин головного мозга, отвечающих за двигательную и чувствительную функции, а также задне-нижние отделы лобной и задне-верхние отделы ви­сочной долей, участвующие в реализации речевых функций. На сегодняшний день одним из самых надежных методов определения размера зоны резек­ции, расположенной вблизи функционально важных, прежде всего речевых, зон, является «краниотомия в сознании» (Yamamoto S., 2018; Guarracino I., 2020; Kulikov A., 2018) [3].

Методика нейрохирургического вмешательства и анестезиологического обеспечения, при котором предполагается во время удаления патологиче­ского очага из головного мозга пациента один или несколько эпизодов его пробуждения до уровня словесного контакта с ним, получил название кра­ниотомии в сознании (awake craniotomy) [9, 3, 4]. Термин «awake craniotomy» предложен в 1959 г. De Castro and Mundeleer как способ оптимизации нейро­хирургии резистентных форм эпилепсии.

Краниотомия в сознании (КС) - это «золотой стандарт» лечения новообра­зований головного мозга при их локализации внутри или поблизости от функ­ционально значимых зон головного мозга, хирургии эпилепсии и хирургии глубокой стимуляции мозга (DBS). Реже он используется при лечении анев­ризм и артериовенозных мальформаций.

КС является методом выбора, поскольку она позволяет выполнить хирур­гу оптимальную резекцию опухоли с меньшим риском развития неврологи­ческого дефицита, включая нарушение двигательной и речевой функций, что повышает выживаемость и качество жизни у данной категории пациентов по сравнению с краниотомией под общей анестезией. Кортикальное картирова­ние во время «awake craniotomy» позволяет создать актуальную и корректную для каждого пациента карту распределения речевых и двигательных центров с тем, чтобы выявленные зоны не попали в зону резекции.

Ключевым элементом успешного проведения КС является анестезиоло­гическое сопровождение с обеспечением, с одной стороны, безопасности и комфорта пациента, а с дугой - условий для устойчивого и длительного кон­такта с пациентом во время картирования речевых зон.

**Цель исследования**

Повысить качество анестезиологического сопровождения нейрохирурги­ческих операций с интраоперационным пробуждением пациента.

**История метода**

Проведение нейрохирургических вмешательств в условиях локорегионар- ной анестезии и, соответственно, сохраненного сознания является древней­шим подходом в анестезиологическом обеспечении этих операций. КС была впервые выполнена британским ученым, нейрофизиологом, хирургом Викто­ром Хорсли (Horsley V.) в 1886 г. для локализации эпилептического очага с помо­щью корковой электростимуляции. Доктор В. Пенфилд (Wilder Graves Penfield), нейрохирург и исследователь, составил карты находящихся в сознании паци­ентов с тяжелой эпилепсией под местной анестезией, непосредственно наблю­дая за мозгом и оценивая реакцию на электрические раздражители. Он подго­товил подробные отчеты по физиологии мозга, речевой коре, интерпретации коры и областей мозга, контролирующих движения тела [6, 10, 11].

Локорегионарная анестезия - метод обезболивания в нейрохирургической практике на основе комбинации местной анестезии по линии кожного разре­за с введением раствора местного анестетика в точки выхода чувствительных нервов, иннервирующих скальп, долгое время была доминирующим методом анестезии, по сути до 50-х гг. прошлого века, пока в клинической практике не появился первый взрывобезопасный анестетик галотан и не был внедрен ме­тод протекции дыхательных путей - интубация трахеи, поэтому все нейрохи­рургические вмешательства были вынужденными КС. По мере прогрессивного развития анестезиологии, внедрения миорелаксантов и первых простейших аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) метод был практически за­быт. Однако благодаря американским нейрохирургам М. Бергеру и Г. Оджема- ну, которые в середине 80-х гг. прошлого века внедрили корковый и субкорти­кальный меппинг в нейроонкологию, предложили использовать КС не только в хирургии эпилепсии, но при удалении всех внутримозговых опухолей из функ­ционально важных зон мозга, метод вернулся в нейрохирургию [2].

Поддержание сознания пациента на этапе удаления опухоли, создающее возможности для непрерывного неврологического мониторинга пациента, также не всегда защищает от непреднамеренного ятрогенного повреждения (см. таблицу) [3].

В настоящее время данная методика вызывает серьезный интерес со сто­роны врачей-анестезиологов, врачей-нейрохирургов, врачей-нейропсихоло­гов и продолжает развиваться и совершенствоваться.

В Республике Беларусь заболеваемость нейроонкологической патологией составляет 30,6 на 100 тыс. населения. Около 10% опухолей расположены в функционально значимых зонах головного мозга. Заболеваемость эпилеп­сией составляет 230,6 на 100 тыс. населения. Потребность в хирургическом лечении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией равна 0,3-1,26 на 100 тыс. населения в год.

В 2017 г. в РНПЦ в неврологии и нейрохирургии была внедрена методика «краниотомия в сознании». За период 2017-2020 гг. с применением данной технологии оперирован 21 пациент с фармакорезистентной эпилепсией и нейроонкологической патологией.

**Материалы и методы**

Объектом исследования явились пациенты (n=21) с новообразованиями в функционально значимых зонах головного мозга (n=13, 61,7%) и фармако­резистентной эпилепсией (n=8, 38,3%), находившиеся на обследовании и ле­чении в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии в период с июня 2017 по январь 2020 г. Распределение пациентов по полу: мужчин было 14 (66,7%), женщин - 7 (33,3%). Средний возраст оперированных составил 39,2 [26,0; 55,0] года. Средняя продолжительность оперативного вме­шательства составила 225±56,25 минуты.

Для проведения КС в нашей работе мы использовали следующие меди­цинские показания: удаление патологических очагов (опухоли, артериовеноз­ные мальформации, фокусы эпиактивности) из функционально важных, пре­жде всего речевых, зон головного мозга.

**Осложнения методики краниотомии в сознании**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Осложнения** | **Причина** | **Терапия** |
| Неэффективное обезбо­ливание | 10% при ЛРА, рубцы при повторных вмешатель­ствах | Добавить местный анестетик в рану, внутривенное введение наркотических анальгетиков |
| Двигательное беспокой­ство по ходу операции | Неэффективное обезбо­ливание. Позиционный дискомфорт | См. выше. Тщательная укладка, небольшие дозы наркотиче­ских анальгетиков |
| Респираторные про­блемы | Излишне глубокая ане­стезия. Исходные респи­раторные проблемы | Контроль глубины анестезии. Поддержание проходимо­сти ВДП любым доступным способом |
| Внутричерепная гипер­тензия, отек и набуха­ние головного мозга с пролабированием его в операционную рану | Респираторные пробле­мы. Исходно выражен­ный отек и ВЧГ | См. выше. Дексаметазон, гиперосмолярные растворы, широкая трепанация |
| Психомоторное возбуж­дение при пробуждении во время операции | Различны, не всегда очевидны | Ввести гипнотик и повторить процедуру пробуждения. Бен­зодиазепины не желательны |
| Кровотечение, венозная воздушная эмболия, тригеминокардиальный рефлекс | Повреждение арте­риальных и крупных венозных сосудов, недо­статочная анальгезия | Планирование доступа, кор­рекция кровопотери и ВВЭ по существующим стандартам. До­бавление местного анестетика, холинолитики |
| Развитие судорожного или бессудорожного эпиприпадка | Плохо корригирован­ный до операции эписиндром. Ошибки в подборе стимула | Орошение раны ледяным рас­твором Рингера. Антиконвуль­санты внутривенно |

По данным зарубежных авторов и нашим наблюдениям, медицинскими противопоказаниями к применению КС являлись [4]: ■ выраженные психические нарушения, ■ уже имеющийся грубый речевой дефицит, ■ соматическая патология в стадии декомпенсации - прежде всего патоло­

гия респираторной системы ХНЗЛ, бронхиты, любые трудности самостоя­тельного дыхания, обусловленные состоянием пациента,

■ не контролируемый медикаментозно тяжелый судорожный синдром.

МРТ головного мозга в обычных режимах дает практически реальную дооперационную картину индивидуальной анатомии мозга пациента [5]. В последние два десятилетия разработана и применяется функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) головного мозга - неинвазив­ная методика выявления функционально важных зон коры головного мозга

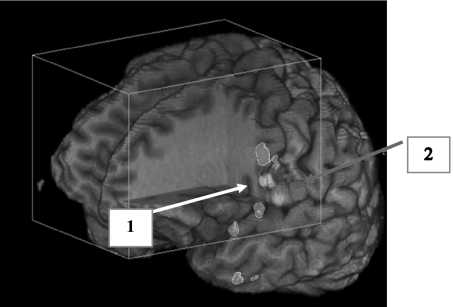


Рис. 1. Функциональная МРТ у пациента с глиомой височной доли (1); выделены речевые центры речи (зона Брока) (2)

(двигательных, речевых, зрительных, а в последние годы и более тонких функ­ций - счета, памяти и т. п.). В нашем исследовании всем пациентам для верифи­кации речевой зоны выполняли фМРТ (рис. 1).

В рамках предоперационной подготовки проводилась обязательная бесе­да с пациентом и его родственниками. В ходе беседы необходимо обрисовать этапы процедуры, включая позиционирование, локорегионарную блокаду скальпа, возможный дискомфорт, а также моторный и речевой тесты, кото­рые будут выполняться при проведении КС. Качественно налаженный контакт между пациентом и операционной бригадой позволяет уменьшить беспокой­ство и дискомфорт пациента, тем самым увеличивает шансы на успешное вы­полнение оперативного вмешательства.

Премедикация бензодиазепинами в нашей работе не назначалась из-за возможного усугубления речевого дефицита, что ставит под вопрос прове­дение речевого меппинга. Пациенты продолжали прием антиконвульсантов, гипотензивную и гормональную терапию в обычной дозировке.

Интра- и периоперационный мониторинг включал в себя ЭКГ, SpO2, арте­риального давления (неинвазивным методом), кислотно-основного состоя­ния, BIS-мониторинг, а также контролировался уровень гликемии и кортизола в сыворотке крови на различных этапах операции.

Основой методики «awake anesthesia» являлась локорегионарная анесте­зия скальпа в сочетании с инфильтрационной анестезией линии разреза. Тех­ника блока кожи головы включала инфильтрацию местного анестетика в семь нервов с каждой стороны: надблоковый, надглазничный, скуловисочный, ушно-височный, большой ушной нерв, большой и малый затылочный нервы. Адекватный блок обеспечивает антиноцицептивный эффект, достаточный для проведения оперативного вмешательства. Однако часть пациентов испыты­вала дискомфорт, связанный чаще всего с манипуляциями со структурами ос­нования черепа и тракцией чувствительных к боли внутричерепных структур. С целью антиноцицептивной защиты в нашем центре применялась концепция преэмптивной и мультимодальной анальгезии. При сохраняющемся болевом синдроме дополнительно вводили небольшие дозы опиоидов.

В качестве гипнотика для индукции и поддержания анестезии исполь­зовался пропофол в виде постоянной управляемой внутривенной инфузии по протоколу «сон - пробуждение - сон» без протекции дыхательных путей. После вскрытия твердой мозговой оболочки инфузия пропофола прекраща­лась и пациенты были доступны продуктивному контакту в среднем в течение 10 минут. Пробуждение всегда было плавным, напоминало естественное про­буждение. Более того, поскольку мы избегали использования ларингеальной маски и других устройств для поддержания проходимости дыхательных пу­тей, мы не наблюдали кашля.

Электрофизиологическое картирование осуществлялось с участием вра­ча-анестезиолога, врача-электрофизиолога и оперирующего нейрохирурга. К моменту начала электростимуляции мозга с целью прямого определения корковых речевых центров пациент был пробужден из наркозного сна и с ним установлен устойчивый речевой и психоэмоциональный контакт. По­сле интраоперационного пробуждения пациента создавали актуальную карту речевых зон с последующей их маркировкой. Для своевременного



Рис. 2. Электрофизиологическое картирование пациента с опухолью височной доли во время операции

прекращения резекции образования и перифокальной зоны в момент нарас­тания неврологического дефицита мы стремились к контакту с пациентом в течение всего периода удаления патологического очага (если психологически пациент выдерживал такой подход) (рис. 2).

В среднем период бодрствования во время хирургического вмешатель­ства в нашем исследовании составил 56±5,4 минуты.

После завершения удаления патологического очага возобновляли посто­янную инфузию пропофола и дробное введение наркотических анальгетиков. По окончании операции пациенты пробуждались и переводились для даль­нейшего наблюдения в палату пробуждения.

**Результаты и обсуждение**

Картирование речевых зон головного мозга было успешно проведено во всех случаях (n=21, 100%).

Среди пациентов, перенесших краниотомию в сознании, 20 (95%) чело­век были выписаны из клиники с положительным исходом (улучшение либо отсутствие ухудшения неврологического статуса). Однако у 1 (5%) пациента в раннем послеоперационном периоде отмечалось развитие транзиторной ишемической атаки с развитием афатических нарушений. После проведения медикаментозной терапии клинические симптомы полностью регрессирова­ли. Следует отметить, что на момент первичной госпитализации у всех рассма­триваемых пациентов не было выраженного неврологического дефицита - только у части пациентов (n=3, 14,3%) отмечались небольшие нарушения речи (не затрудняющие выполнения тест-заданий по речевым функциям).

На наиболее травматичном этапе операции уровень кортизола составил 370,2±15,2 нмоль/л, а глюкозы - 4,6±0,2 ммоль/л.

Осложнений (судороги, гипертония, угнетение дыхания, тошнота и рвота, отек мозга), характерных для данного способа анестезиологического пособия и описанных другими авторами, нами не наблюдалось.

**Заключение**

Применение методики «awake craniotomy» у пациентов с новообразовани­ями в функционально значимых зонах головного мозга и фармакорезистент­ной эпилепсией позволило избежать развития тяжелого неврологического дефицита. Данная методика анестезиологического пособия при нейрохирур­гических вмешательствах надежно обеспечивает адекватный уровень ане­стезии, что подтверждается динамикой концентрации кортизола и глюкозы в крови пациентов. Соответствующий отбор пациентов, адекватная периопе­рационная психологическая поддержка и надлежащее анестезиологическое обеспечение пациентов на каждом этапе операции имеют решающее зна­чение для безопасности и успеха процедуры и комфорта пациента. Кранио­томия в сознании может рассматриваться не только при хирургии опухолей головного мозга и эпилепсии, но и при других нейрохирургических вмеша­тельствах, таких как клипирование церебральных аневризм и иссечение арте­риовенозных мальформаций.

**Литература**

1. Вореводин, А. Н. Анестезиологическое обеспечение удаления опухолей головного мозга в awake-хирургии / А. Н. Вореводин // Общая реанимато­логия. - 2018. - С. 12-14.
2. Краниотомия в сознании / Г. Л. Кобяков [и др.] // Журнал вопросы нейрохи­рургии имени Н. Н. Бурденко. - 2016. - Т. 80. - №. 1. - С. 107-116.
3. Краниотомия в сознании: в поисках оптимальной седации / А. С. Кули­ков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - №4. - Mode of access: [https://cyberleninka.ru/article/n/kraniotomiya-v-soznanii-v-poiskah- optimalnoy-sedatsii](https://cyberleninka.ru/article/n/kraniotomiya-v-soznanii-v-poiskah-optimalnoy-sedatsii) (дата обращения: 27.10.2020).
4. Лубнин, А. Ю. Нейрохирургия в сознании: вперед в прошлое / А. Ю. Лубнин // Журнал вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. - 2018. - Т. 82. - № 1. - С. 93-101.
5. Краниотомия в сознании / А. Ю. Лубнин [и др.] // Анестезиология и реани­матология. - 2012. - №4. - Mode of access: <https://cyberleninka.ru/article/n/> kraniotomiya-v-soznanii (дата обращения: 02.11.2020).
6. Пенькова, И. А., Новикова, А. И. Анестезиологические аспекты краниото­мии в сознании (литературный обзор) / И. А. Пенькова, А. И. Новикова // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. - 2016. - Т. 8. - №. 3. - С. 41-45.
7. Emotional and social dysfunction in patients following surgical treatment for brain tumour / D. G. Andrews [et al.] // J. Clin. Neurosci. - 2003. - Vol. 10. - P. 428-433.
8. A pro-spective study of quality of life in adults with newly diagnosed high­grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival / P. D. Brown [et al.] // Neurosurgery. - 2005. - Vol. 57. - P. 495-504.
9. Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain / F. B. Meyer [et al.] // Mayo Clin Proc. - 2001. - Vol. 7. - P. 677-87.
10. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging / S. Ogawa [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci USA. - 1992. - Vol. 89. - P. 5951-5955.
11. Penfield, W., Boldrey, E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation / W. Penfield, E. Boldrey // Brain. - 1937. - Vol. 60. - P. 389-443.

УДК 612.822:616.833.5-009.1-073.97

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

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

Svinkouskaya T., Anatskaia L., Zabarovski V.

Republican Research and Practical Center for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Когнитивные вызванные потенциалы Р300 и электроэнцефалография в оценке нейропластичности головного мозга при рецидивирующих вертеброгенных поясничных дорсалгиях

Cognitive Evoked Potentials P300

and Electroencephalography in the Assessment of Cerebral Neuroplasticity in Recurrent Low Back Pain

Резюме

С помощью спектрального анализа электроэнцефалографии (ЭЭГ) и ког­нитивных вызванных потенциалов Р300 (КВП Р300) изучены нейрофизиологи­ческие параметры нейропластичности головного мозга (ГМ) у 54 пациентов с рецидивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями (РВПД), средний возраст - 41±15 лет, до и после курса мануальной терапии (МТ). Ре­зультаты оценки выраженности болевого синдрома по визуальной аналого­вой шкале боли (ВАШ), показатели ЭЭГ (спектральный анализ ЭЭГ с оценкой индекса и средней мощности a-ритма в затылочных отведениях и индекса 0-ритма в лобно-центральных отведениях) и КВП Р300 (параметры латентно­стей пиков N1, N2, Р3 и амплитуд N1-P2, N2-P3) позволили объективизировать нарушение нейропластичности ГМ до проведенного лечения. После курса МТ анализ ЭЭГ показал, что в результате снижения выраженности болевого синдрома достигнута гармонизация таламокортикальных взаимоотношений биоэлектрической активности и восстановлен баланс между возбуждающими и ингибирующими процессами в ГМ. С помощью КВП Р300 после проведен­ного лечения определены нейрофизиологические маркеры восстановления нейропластичности ГМ, которыми явились ускорение процессов восприятия звуковых стимулов и целенаправленного внимания, скорости принятия реше­ния и увеличения объема оперативной памяти, повышение функциональной активности сенсорной, префронтальной и поясной коры ГМ.

**Ключевые слова:** электроэнцефалография, когнитивные вызванные потен­циалы Р300, рецидивирующие вертеброгенные поясничные дорсалгии, ману­альная терапия.

Abstract

Neurophysiological parameters of cerebral neuroplasticity, using electroencephalography (EEG) spectral analysis and cognitive auditory evoked potentials (CAEP P300), were studied in 54 patients (41±15 years old) with recurrent low back pain (RLBP) before and after a course of manual therapy (MT). The results of pain severity assessment by using a 100 mm visual analogue scale, EEG indicators (EEG spectral analysis with index evaluation, average a-rhythm power and frontal 0-rhythm index) and CAEP P300 parameters (latencies of N1, N2, P3 spikes and N1-P2, N2-P3 amplitudes) allowed to objectify the neuroplasticity impairment in patients with RLBP before MT treatment. The data of EEG spectral analysis showed that thalamocortical relationship harmonization and cerebral excitatory and inhibitory balance restoration were achieved by decreasing low back pain intensity after MT treatment. The neurophysiological markers of a neuroplasticity restoration were determined by using CAEP P300, which were speed-up of the sound stimuli perception and focused attention, the decision making; an increase of working memory volume and functional activity of the sensory, prefrontal and cingulate cortex.

**Keywords:** electroencephalography, cognitive evoked potentials P300, recurrent low back pain, manual therapy.

Введение

Вертеброгенные поясничные дорсалгии относятся к наиболее частой па­тологии, с которой пациенты обращаются как к участковому терапевту, так и неврологу. В 30-60% случаев в течение года наблюдается рецидив заболева­ния [1]. Функциональные и структурные изменения ЦНС у пациентов с РВПД отражают адаптивные нейрофизиологические процессы и могут сохраняться и после исчезновения локальной механической причины боли, способствуя хронизации болевого синдрома [2-4]. Функциональные изменения ГМ, воз­никающие при передаче ноцицептивной информации и обработке болевых стимулов, могут быть объективизированы с помощью спектрального анализа ЭЭГ. Показано, что при длительном болевом синдроме уменьшается амплиту­да a-ритма, а мощность ЭЭГ в 0-, б- и в—диапазонах изменяется с увеличением интенсивности боли [2, 5]. При этом может появляться высокочастотная нере­гулярная активность в в-диапазоне [6]. Сравнительный анализ параметров и топографического распределения КВП Р300 у пациентов с хронической верте- брогенной поясничной болью и другими вариантами ноцицептивной боли по­зволил установить замедление процессов распознавания, дифференцировки и целенаправленного внимания, а также скорости переработки информации [7, 8]. При этом было показано, что адекватная терапия способна нормализо­вать параметры КВП Р300 при различных вариантах болевого синдрома [7, 9-14]. Так, после выполненных эпидуральных блокад с метилпреднизолоном у пациентов с хронической болью в пояснице пик латентности Р300 значитель­но снижался [15]. Применение манипуляционной техники МТ на различных от­делах позвоночника оказывает влияние на сенсомоторную интеграцию ней­ропластичности ГМ за счет ускорения проведения афферентного импульса в сенсорную кору [16]. Нейромодуляторный потенциал МТ способен не только эффективно устранять болевой синдром, но и предупреждать рецидивы за счет улучшения нейропластичности ГМ.

Выявление новых нейрофизиологических предикторов дезадаптивной нейропластичности ГМ при нарушении паттерна когнитивной обработки боли на фоне изменения электрофизиологической активности ГМ у пациен­тов с РВПД позволит подобрать оптимальную терапевтическую стратегию ле­чения и профилактики.

**Цель исследования**

Изучить электрофизиологическую активность ГМ и когнитивные функции с помощью спектрального анализа ЭЭГ и когнитивных вызванных потенциа­лов Р300 у пациентов с РВПД при применении МТ.

**Материалы и методы**

Объектом исследования явились 54 пациента (25 мужчин и 29 женщин) с РВПД, средний возраст - 41±15 лет, до и после курса МТ, давность последнего обострения до 11 недель. В группу контроля вошел 21 здоровый доброволец. Пациентам было проведено нейроортопедическое и мануальное тестирова­ние, обзорная и функциональная спондилография, магнитно-резонансная то­мография различных отделов позвоночника, КВП Р300, ЭЭГ с компьютерными методами анализа. Выраженность болевого синдрома оценивалась с помо­щью 100 мм ВАШ. В качестве лечения пациентам проведен курс МТ с включе­нием нейромодуляторных техник.

Клинически у 35 (64,8%) пациентов диагностирована люмбоишиалгия, у 11 (20,4%) - люмбалгия, у 6 (11,1%) - радикулопатия S1—корешка и у 2 (3,7%) - ра­дикулопатия Ц5-корешка в сочетании с люмбоишиалгией. У 47 (87%) пациентов наблюдался умеренный болевой синдром, 5 (9,3%) - выраженный и у 2 (3,7%) - слабовыраженный болевой синдром.

Для уменьшения болевого синдрома и улучшения нейропластичности ГМ в процедуру МТ включали экспрессивные мягкотканные и нейромышечные техники в ритмическом режиме, динамические мобилизационные техники с осцилляторным компонентом, манипуляционные техники на шейном, груд­ном и поясничном отделах позвоночника, упражнения, направленные на реципрокную тренировку мышц, составляющих мышечно-сухожильно-фасци­альные ремни туловища, динамическое пространственное растяжение анта­гонистов и координаторную тренировку.

До и после курса МТ проводили регистрацию энцефалограммы на ней­рофизиологическом комплексе «Нейрон-Спектр- 4» компании «Нейрософт». Проводился спектральный анализ ЭЭГ с оценкой индекса и пиковой мощности a-ритма в затылочных отведениях и индекса 0-ритма в лобно-центральных от­ведениях. При ЭЭГ исследовании применялись монополярные и биполярные отведения с расположением электродов на голове исследуемого по междуна­родной системе «10-20», в которой были представлены все основные отделы конвекситальной поверхности мозга (лобные, центральные, теменные, заты­лочные, передние и задние височные). Запись проводили в монополярном отведении с регистрацией фоновой записи и проведением функциональных проб: «открыть - закрыть глаза», фотостимуляция, гипервентиляция. Стандар­тно использовалась скорость записи 30 мм/с, фильтр 0,3-70 Гц. Переходное сопротивление электродов составляло не больше 5 кОм. Биполярные отведе­ния использовали для уточнения локализации при наличии на ЭЭГ изменений. Использовались следующие схемы биполярных отведений: продольные от­ведения - Fp1-F3-C3-P3-O1-T5-T3-F7, Fp2-F4-C4-P4-O2-T6-T4-F8; поперечные и диагональные отведения с использованием височных электродов - F8-F4-Fz- F3-F7, T3-C3-Cz-C4-T4, T5-P3-Pz-P4-T6, F3-F7-C3-T3-P3-T5-O1, F4-C4-T4-P4-T6-O2.

При выбранных схемах отведения коммутация производится таким обра­зом, чтобы по соседним каналам производилась запись от гомологичных от­делов обоих полушарий, что позволяет определить асимметрию при наличии региональной или межполушарной патологии.

Анализ ЭЭГ складывался из трех взаимосвязанных компонентов:

* оценка качества записи и дифференциация артефактов от собственно электроэнцефалографических феноменов;
* частотная и амплитудная характеристика биоэлектрической активности ГМ, выделение характерных паттернов ЭЭГ, определение пространствен­ного и временного распределения ритмов на ЭЭГ у пациентов с пояснич­ными болевыми синдромами до и после курса лечения;
* нейрофизиологическая интерпретация результатов с оформлением за­ключения.

До и после курса лечения определялись индекс, амплитуда и топографи­ческая представленность основных ритмов.

Исследование КВП Р300 проводили на компьютерном многофункциональ­ном комплексе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» компании «Нейрософт». Для реги­страции КВП Р300 использовали суперпозицию двух раздельно выделенных серий. Сенсорную компоненту когнитивного ответа оценивали на незначи­мые стимулы. Когнитивную компоненту ответа оценивали на значимые сти­мулы. Применяли бинауральную стимуляцию в виде случайного события, ис­пользуя слуховой стимул в виде щелчка с отличающимся тоном на значимый стимул. Длительность стимула составляла - 50 мс, интенсивность значимого и незначимого стимулов - 80 дБ, период между стимулами 1 с, частота тона для значимого стимула - 2000 Гц, вероятность - 30%, частота тона для незначи­мого стимула - 1000 Гц, вероятность - 70%. Активный электрод располагался в точке Cz, по международной системе «10-20», референтные электроды - на сосцевидных отростках, заземляющий - в точке Fpz. Эпоха анализа - 700 мс, число усреднений - 30 для значимых стимулов; частотная полоса - 0,1-30 Гц. Переходное сопротивление электродов составляло не больше 5 кОм. При оценке КВП Р300 все пациенты с РВПД, согласно классификации ВОЗ, были разделены на две подгруппы по возрасту: в первую вошли 27 пациентов мо­лодого возраста (от 18 лет до 44 лет), во вторую группу - 27 пациентов средне­го возраста (от 45 до 59 лет). Две контрольные подгруппы здоровых добро­вольцев в зависимости от возраста составили: 10 человек молодого возраста (средний возраст 30,6±2,8 года) и 11 человек среднего возраста (средний воз­раст 52,6±4,2 года).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Статистический анализ полученных результатов проводили с применением параметрических и непараметриче­ских методов в зависимости от характера распределения данных. Для харак­теристики групп с нормальным распределением данных вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD), при непараметрическом характере распределения - медиану (Ме) и интервал между 25 и 75 процен­тилями. При сравнении двух независимых групп по одному признаку для не­параметрических данных - критерий Манна - Уитни. При сравнении двух за­висимых групп по одному признаку для параметрических данных применялся t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, для непараметрических дан­ных - критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при р<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Анализ регресса болевого синдрома по ВАШ у пациентов с РВПД до и после курса МТ позволил установить достоверное уменьшение болевого синдро­ма после лечения - как в области поясницы (62±5 мм до лечения и 12±6 мм после лечения, p<0,05), так и нижней конечности (54±9 мм до лечения и 11±4 мм после лечения, p<0,05) (табл. 1). Среднее количество процедур МТ на курс лечения пациентов с РВПД составило 3,7±0,8.

**Таблица 1**

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Выраженность болевого синдрома по ВАШ в мм** | **Пациенты с РВПД до курса МТ** | **Пациенты с РВПД после курса МТ** |
| **1-я группа, n=54** | **2-я группа, n=54** |
| В области поясницы | 62±5 | 12±6\* |
| В области ноги | 54±9 | 11±4\* |

Примечания: \* статистически значимые различия по критерию Стьюдента между 1-й и 2-й группами, p<0,05.

При спектральном анализе ЭЭГ оценку дезадаптивной нейропластично­сти ГМ при РВПД осуществляли с помощью сравнительного анализа индекса, средней мощности a-ритма в затылочных отведениях и индекса 0-активности в лобно-центральных отведениях. У пациентов с РВПД до лечения в сравне­нии с данными группы контроля отмечался значимо более высокий индекс 0-ритма в лобно-центральных отведениях 15,55 (11,3; 17,5) и 11,95 (10,1; 13,7) соответственно, р<0,05, и более низкие индекс a-ритма 44,6 (22,45; 58,7) и 66,1 (53,4; 73,8) соответственно, р<0,05, и средняя мощность a-ритма в затылоч­ных отведениях 5,05 (1,64; 8,24) и 6,79 (4,78; 7,77) соответственно, р<0,05, что указывает на наличие таламокортикальной дизритмии и снижение уровня функциональной активности ГМ в результате дисрегуляции церебрального электрогенеза при длительно повторяющейся патологической ноцицептив­ной афферентации. В условиях рецидивирующего вертеброгенного болевого синдрома наблюдались изменения биоэлектрической активности ГМ, обус­ловленные дезадаптивными нейропластическими процессами, в результате которых развивалось состояние дисбаланса между возбуждающими и инги­биторными процессами.

После курса МТ на фоне выраженного регресса болевого синдрома от­мечено значимое увеличение индекса a-ритма до 52,55 (35,1; 65,75), р<0,05, средней мощности a-ритма до 7,56 (2,9; 11,0), р<0,05, снижение индекса мед­ленноволновой активности 0-диапазона в лобно-центральных отведениях до 12,25 (9,1; 15,1), р<0,05. Изучаемые параметры спектрального анализа ЭЭГ по­сле лечения не отличались от данных контрольной группы. Достигнутые по­сле курса лечения параметры электрической активности ГМ были характерны для организованных паттернов ЭЭГ и отражали гармонизацию процессов вза­имодействия таламокортикальных структур.

Оценку дезадаптивной нейропластичности ГМ и эффективности лечения при РВПД проводили с использованием КВП Р300 - методики, отражающей функциональную активность ГМ, в основе которой лежит анализ эндогенных событий, связанных с опознанием стимула, его дифференциацией и удержа­нием в памяти.

Параметры латентностей пика N1 и амплитуды N1-P2 сенсорного ответа КВП Р300 на незначимые стимулы у пациентов молодого и среднего возраста с РВПД представлены в табл. 2.

**Таблица 2**

**Амплитудно-временные характеристики ранних компонент КВП Р300 у пациентов молодого и среднего возраста с РВПД до и после курса МТ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Пациенты с РВПД до курса МТ** | **Пациенты с РВПД после курса МТ** | **Контрольная группа, n=21** |
| **1-я группа, n=54** | **2-я группа, n=54** |
| Латентность пика N11, мс | 96,18 (93,63; 100,53> | 85,55 (81,1; 93,73)\* | 84,6 (82,8; 93,2) |
| Латентность пика N12, мс | 98,7 (96,7; 10,65> | 92,0 (86,1; 94,9)\* | 86,8 (83,9; 91,7) |
| Амплитуда  N1-P21, мкВ | 5,59 (3,90;7,03> | 7,05 (5,14; 8,32)\* | 9,2 (7,9; 10,69) |
| Амплитуда N1-P22, мкВ | 6,85 (5,86; 7,97) ■ | 8,85 (8,05; 10,65)\* | 10,78 (8,25; 11,1) |

Примечания: латентность пика N11 и амплитуда N1-P21 - у пациентов молодого возраста, латент­ность пика N12 и амплитуда N1-P22 - у пациентов среднего возраста; ■ статистически значимые раз­личия между 1-й, 2-й группами и здоровыми добровольцами по критерию Манна - Уитни, р<0,05; \* статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами по критерию Уилкоксона, р<0,05.

До курса МТ в обеих группах пациентов (молодого и среднего возраста) отмечено значимое увеличение латентностей N1 (p<0,05), а также снижение межпиковой амплитуды N1-P2 (p<0,05) сенсорной части когнитивного ответа по сравнению с данными группы контроля. После проведенного курса МТ в обеих группах пациентов с РВПД выявлено достоверное уменьшение латент­ностей пиков N1 (p<0,05) и статистически значимое увеличение межпиковой амплитуды N1-P2 (p<0,05) по сравнению с данными до лечения (табл. 2). После лечения значения латентностей N1 и межпиковой амплитуды N1-P2 у пациен­тов обеих групп не имели достоверных различий со здоровыми доброволь­цами (p<0,05).

Сравнительный анализ амплитудно-временных характеристик КВП РЗ00 на значимые стимулы у пациентов с РВПД молодого и среднего возраста до и после курса МТ представлен в табл. 3.

**Таблица 3**

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Пациенты с РВПД до курса МТ** | **Пациенты с РВПД после курса МТ** | **Контрольная группа, n=21** |
| **1-я группа, n=54** | **2-я группа, n=54** |
| Латентность пика N21, мс | 277,5 (254,25; 297,75)- | 256,5 (227,0; 267,0)\* | 246,5 (214,0; 263,25) |
| Латентность пика N22, мс | 287,0 (280,0; 304,5)- | 263,0 (255,0; 278,5)\* | 255,5 (242,0; 273,0) |
| Латентность пика Р31, мс | 345,75 (319,5; 361,25)- | 324,5 (301,25; 339,3)\* | 316,5 (304,0; 324,5) |
| Латентность пика Р32, мс | 362,5 (345,0; 376,5)- | 332,0 (321,0; 346,5)\* | 339 (325,25; 349,0) |
| Амплитуда  N2-P31, мкВ | 3,82 (1,55; 6,61)- | 7,16 (3,539; 10,03)\* | 9,79 (5,84; 14,4) |
| Амплитуда  N2-P32, мкВ | 2,13 (0,99; 4,25)- | 5,84 (4,24; 7,73)\* | 6,92 (2,93; 11,5) |

Примечания: латентности пика N21, Р31 и амплитуда N2-P31 - у пациентов молодого возраста, пика N22, Р32 и амплитуда N2-P32 - у пациентов среднего возраста; - статистически значимые различия между 1-й, 2-й группами и здоровыми добровольцами по критерию Манна - Уитни, р<0,05; \* досто­верные различия в группах пациентов с РВПД до и после лечения по критерию Уилкоксона, р<0,05.

Поздние компоненты слуховых КВП РЗ00 N2, P3 и N2-P3 отражают когни­тивную обработку слуховых стимулов. Количественный анализ когнитивной составляющей у пациентов молодого и среднего возраста с рецидивирующи­ми вертеброгенными поясничными болевыми синдромами до лечения в срав­нении со здоровыми добровольцами показал, что до лечения имели место значимые различия амплитуды когнитивного ответа N2-P3 (р<0,05) и увеличе­ние латентности пиков N2 и Р3 (р<0,05). Полученные данные свидетельствуют об увеличении времени опознания и дифференцировки стимулов, принятия решения и снижении объема оперативной памяти у пациентов с РВПД (табл. 3). После проведенного курса МТ у пациентов молодого и среднего возраста от­мечено достоверное уменьшение латентности пиков N2 и P3 (р<0,05) в срав­нении с данными в подгруппах пациентов до лечения (табл. 3). После лечения пациенты обеих групп не имели достоверных различий латентностей пиков N2 и P3 и амплитуды N2-P3 (р<0,05) в сравнении со здоровыми добровольца­ми.

Установлено, что нейрофизиологическими показателями дезадаптивной нейропластичности ГМ у пациентов с РВПД при спектральном анализе ЭЭГ служит увеличение индекса 0-активности в лобно-центральных отведениях с одновременным снижением индекса a-ритма и средней мощности a-ритма в затылочных отведениях, что отражает наличие таламокортикальной дизрит­мии и снижение уровня функциональной активности ГМ в результате повто­ряющейся болевой ноцицептивной афферентации (рис. 1).

Показателем восстановления нейропластичности ГМ у пациентов с РВПД после лечения по данным спектрального анализа ЭЭГ является увеличение индекса и средней мощности a-ритма в затылочных отведениях, снижение ин­декса 0-активности в лобно-центральных отведениях, что отражает гармони­зацию таламокортикальных взаимоотношений биоэлектрической активности и восстановление баланса между возбуждающими и ингибирующими процес­сами в ГМ (рис. 2).

Электрофизиологическими признаками дезадаптивной нейропластично­сти ГМ у пациентов с РВПД при анализе КВП Р300 служит увеличение латент­ности пика N1 и снижение амплитуды N1-P2 сенсорной составляющей ответа, увеличение латентности пиков N2, P3 и снижение амплитуды N2-P3 когнитив­ной составляющей ответа, что свидетельствует об увеличении времени вос­приятия и дифференцировки звуковых стимулов, замедлении скорости при­нятия решения и снижении объема оперативной памяти за счет уменьшения функциональной активности префронтальной коры ГМ, таламуса и подкорко­вых ядер в результате повторяющейся болевой ноцицептивной афферента- ции (рис. 1).



Рис. 1. Нейрофизиологические показатели дезадаптивной нейропластичности ГМ у пациентов с РВПД

**Нейрофизиологические показатели восстановления  
нейропластичности ГМ у пациентов с РВПД после лечения**

**Показатели ЭЭГ**

* индекс 9-активности в лобно-цен­тральных отведениях <12,3%;
* индекс a-ритма в затылочных от­ведениях >52,5%;
* средняя мощность a-ритма

в затылочных отведениях

>7,5 мкВ2/Гц

▼

**Показатели КВП Р300**

Молодой возраст (18-44 года): **■** латентность пика N1 <85,5 мс;

* латентность пика N2 <256,5 мс;
* латентность пика Р3 <324,5 мс;
* амплитуда N1-P2 >7,05 мкВ;
* амплитуда N2-P3 >7,1 мкВ.

Средний возраст (45-59 лет):

* латентность пика N1 <92,0 мс;
* латентность пика N2 <263,0 мс;
* латентность пика Р3 <332,0 мс;
* амплитуда N1-P2 >8,8 мкВ;
* амплитуда N2-P3 >5,8 мкВ

**Рис. 2. Нейрофизиологические показатели восстановления нейропластичности ГМ у пациентов с РВПД**

Параметрами нейрофизиологического восстановления нейропластич­ности ГМ у пациентов с РВПД после лечения при анализе КВП Р300 служит уменьшение латентности пика N1 и увеличение амплитуды N1-P2 сенсорной составляющей когнитивного ответа, уменьшение латентности пиков N2, P3 и увеличение амплитуды N2-P3 когнитивной составляющей ответа, что отража­ет повышение функциональной активности ГМ, ускорение процессов целена­правленного внимания, восприятия звуковых стимулов, скорости принятия решения и увеличения объема оперативной памяти в результате снижения выраженности болевого синдрома (рис. 2).

**Заключение**

С помощью спектрального анализа ЭЭГ у пациентов с РВПД установле­ны нейрофизиологические показатели, характеризующие снижение уровня функциональной активности ГМ, изменение пространственно-амплитудных характеристик корковой ритмики и формирования таламокортикальной диз­ритмии в результате дисрегуляции церебрального электрогенеза ввиду по­вторяющейся ноцицептивной афферентации в первичную сенсорную кору ГМ. Применение нейромодуляторных техник МТ привело к гармонизации таламокортикальной биоэлектрической активности и восстановлению нор­мального варианта ЭЭГ.

Использование слуховых КВП Р300 позволило установить, что снижение функциональной активности сенсорной, префронтальной и поясной коры ГМ при РВПД приводит к увеличению времени восприятия, опознания и диффе­ренцировки звуковых стимулов за счет ухудшения сенсорного внимания, при­нятия решения и снижения объема оперативной памяти. Применение ней- ромодуляторных техник МТ оказывает значимое положительное влияние на потенцирование и растормаживание синаптических связей алгических ней- роматричных сетей. После проведенного лечения выявлено значимое увели­чение амплитуды когнитивного комплекса и увеличение скорости восприя­тия, обработки и дифференцировки значимых слуховых стимулов, ускорение процессов целенаправленного внимания и увеличение объема оперативной памяти.

Таким образом, применение спектрального анализа ЭЭГ и КВП Р300 позво­лило выявить количественные нейрофизиологические показатели, характер­ные для нарушения нейропластичности ГМ, а также явилось маркером эффек­тивности использования нейромодуляторных техник МТ при РВПД.

**Литература**

1. Hoy, D. A systematic review of the global prevalence of low back pain / D. Hoy [et al.] // Arthritis & Rheumatism. - 2012. - Vol. 64, No. 6. - P. 2028-2037.
2. Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis / S. A. Hamed [et al.] // Clin. Rheumatol. - 2012. - Vol. 31, No. 1. - P. 123-132.
3. Moseley, G. L. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review / G. L. Moseley, H. Flor // Neurorehabil. Neural Repair. - 2012. - Vol. 26. - No 6. - P. 646-652.
4. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function / D. A. Seminowicz [et al.] // J. Neurosci. - 2011. - Vol. 1. - No 20. - P. 7540-7550.
5. Funahashi, S. Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function / S. Funahashi, J. M. Andreau // Journal of Physiology. -2013. - Vol. 107, No 6. - P. 471-482.
6. Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature / E. Pinheiro [et al.] // PLoS ONE. - 2016. - Vol. 2. - P. 1-26.
7. Рачин, А. П. Изменение параметров вызванного потенциала Р300 в зависи­мости от степени обострения болевого синдрома / А. П. Рачин, А. А. Авер­ченкова // Журнал Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. - № 2. - С. 52-55.
8. Reduced frontal P3a amplitude in migraine patients during the pain-free period / Y.S. Koo [et al.] // J. Clin. Neurol. - 2013. - Vol. 9. - P. 43-50.
9. Кузнецова, Е. А. Изменения когнитивных вызванных потенциалов (Р300) при хронических ежедневных головных болях / Е. А. Кузнецова, Э. З. Яку­пов // Казанский медицинский журнал. - 2011. - Т. 92, № 1. - С. 17-19.
10. Auditory-evoked potentials as a tool for follow-up of fibromyalgia / A. A. Abdel- Kadera [et al.] // Egyptian Rheumatology & Rehabilitation - 2013. - Vol. 40. - P. 2324-2334.
11. Moriarty, O. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research / O. Moriarty, B. E. McGuire, D. P. Finn // Progress in Neurobiology. - 2011. - Vol. 93. - P. 385-404.
12. Effects of physical activity on the P300 component in elderly people: a systematic review / R.V. Pedroso [et al.] // Psychogeriatrics. - 2017. - doi: 10.1111/ psyg.12242.
13. Auditory event-related P300 potentials in rheumatoid arthritis patients/ S. Tomasevic-Todorovic [et al.] // Neurophysiology. - 2015. - Vol. 47, No 2. - P. 163-167.
14. Cognition and emotional decision-making in chronic low back pain: an ERPs study during Iowa gambling task / S. Tamburin [et al.] // Frontiers in Psychology. - 2014. - Vol. 5. - P. 1-11.
15. Event-related evoked potential responses (P300) following epidural methylprednisolone therapy in chronic low back pain patients/ O. P. Tandon [et al.] // Anaesthesia. - 1997. - Vol. 52, iss. 12. - P. 1173-1176.
16. Анацкая, Л. Н. Нейропластический эффект комплексного применения ма­нуальной терапии и кинезиотейпирования у пациентов с вертеброгенны- ми дорсалгиями / Л. Н. Анацкая, Т. В. Свинковская, В. К. Забаровский // Ме­дицинские новости. - 2015. - № 8. - С. 55-60.

УДК 616-009.2-07

Веевник Е.В.1, Лихачев С.А.1, Еленская С.В.2

1. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
2. Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла МВД Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Veevnik E.1, Likhachev S.1, Elenskaya S.2

1. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
2. Republican Hospital of the Department of Finance and Logistics of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Сложные случаи в дифференциальной диагностике пароксизмальных состояний: пароксизмальные дискинезии

Complex Cases in Differential Diagnostics of Paroxismal States: Paroxismal Dyskinesia

Резюме

Пароксизмальные дискинезии - гетерогенная группа экстрапирамидных расстройств, которые клинически проявляются повторяющимися эпизодами непроизвольных движений и патологических поз без нарушения сознания. Из-за пароксизмального характера, кратковременности эпизодов, специфики клинических проявлений, положительного ответа на прием противоэпилеп- тических препаратов пароксизмальные дискинезии часто ошибочно расце­ниваются как психогенные или эпилептические приступы. Важное значение в диагностике имеет проведение длительного мониторирования ЭЭГ. В статье приводятся два собственных клинических наблюдения пароксизмальных дис­кинезий.

**Ключевые слова:** экстрапирамидные расстройства, пароксизмальные дис­кинезии, эпилепсия, пароксизмальная кинезиогенная дискинезия, пароксиз­мальная дискинезия, вызванная физической нагрузкой, пароксизмальная не- кинезиогенная дискинезия.

Abstract

Paroxysmal dyskinesias are a heterogeneous group of extrapyramidal disorders that are clinically manifested by repeated episodes of involuntary movements and pathological postures without impairment of consciousness. Due to the paroxysmal nature, the short duration of the episodes, the specificity of clinical manifestations, and a positive response to antiepileptic drugs, paroxysmal dyskinesias are often mistakenly regarded as psychogenic or epileptic seizures. Long-term EEG monitoring is of great importance in diagnostics. The article presents 2 own clinical cases of paroxysmal dyskinesias.

**Keywords:** extrapyramidal disorders, paroxysmal dyskinesia, epilepsy, paroxysmal kinesiogenic dyskinesia, exercise-induced paroxysmal dyskinesia, paroxysmal non- kinesiogenic dyskinesia.

Введение

В дифференциальной диагностике пароксизмальных состояний сложной задачей являются пароксизмальные дискинезии (ПД). ПД - гетерогенная груп­па экстрапирамидных расстройств, которые клинически проявляются повто­ряющимися эпизодами непроизвольных движений и патологических поз без нарушения сознания.

Особенности разных вариантов ПД отражаются в их названии: семейный пароксизмальный дистонический хореоатетоз Маунта - Ребека (кинезиоген- ная и некинезиогенная формы); кинезиогенная пароксизмальная дискинезия (интенционная судорога Рюльфа, чаще наблюдается в руках); пароксизмаль­ная стереотипная гиперэксплексия (сложный непроизвольный психомотор­ный акт в ответ на внешнее раздражение, как правило, по прошествии амнези- руется); ночная пароксизмальная дистония (эпизоды гиперкинеза возникают во время сна - вне фазы быстрых движений глаз, продолжаются от нескольких минут до часа и представлены сочетанием разных форм гиперкинезов - чаще хореоатетоза, баллизма или торсионной дистонии).

Гиперкинез при ПД обычно имеет дистонический характер либо пред­ставляет собой комбинацию дистонического с хореоатетозным, с баллизмом или миоклонией, реже носит преимущественно хореиформный характер. Редко могут возникать изолированные тонические мышечные сокращения без изменения положения в пространстве вовлеченного в процесс сегмента. Продолжительность эпизода варьирует от нескольких секунд до нескольких минут, крайне редко - часов [1]. ПД различаются по механизму возникнове­ния - без видимых провоцирующих факторов, либо после эмоционального стресса или определенной физической нагрузки целенаправленного дей­ствия. В некоторых случаях приступ возникает лишь при намерении начать движение, ожидании его начала или даже при наблюдении движения [2]. Как правило, симптомы изменяются в зависимости от положения тела: уменьша­ются или исчезают в горизонтальном положении и усиливаются в положении стоя. Оказывает свое влияние на выраженность ПД эмоциональное состоя­ние пациента, отмечено уменьшение или исчезновение клинических прояв­лений во сне, в состоянии гипноза и, наоборот, усиление гиперкинезов при стрессе, переутомлении. Симптоматика регрессирует на фоне алкогольного опьянения, но на следующий день обычно учащается и усиливается [3].

В части случаев эпизод ПД начинается с кратковременной, в течение не­скольких секунд, ауры, в виде ощущения покалывания, ползанья мурашек, жжения, онемения или мышечного напряжения в тех сегментах тела, которые впоследствии будут вовлечены в гиперкинез. Аура непосредственно сочета­ется с гиперкинезом, но может возникать и изолированно [3]. Чаще приступы повторяются практически ежедневно, но их частота может варьировать от од­ного до сотни раз в день. Характерно чередование «хороших» и «плохих» дней для пациента в отношении симптоматики [2].

Пациенты «со стажем» заболевания способны предупреждать или преры­вать приступ, например, застыв и прекратив движение, или придерживая ко­нечность, с которой начинается гиперкинез. Иногда помогает «отвлекающее» энергичное движение (сжав зубы или другую руку в кулак или крепко упер­шись в пол ногами) [4].

Пароксизмальные двигательные расстройства могут быть первичными (семейными или спорадическими) или вторичными.

Клиническая классификация ПД, актуальная до настоящего времени, была предложена еще в 1977 г. Lance, в 1995 г. она была модифицирована в отно­шении терминологии Demirkiran и Jancovic. В ней отражены варианты ПД в зависимости от наличия провоцирующего фактора. Выделяют три основных клинических синдрома: 1) пароксизмальную кинезиогенную дискинезию или хореоатетоз, 2) пароксизмальную дискинезию, вызванную физической на­грузкой, и 3) пароксизмальную некинезиогенную дискинезию. Каждый подтип связан с известными генами PRRT2, SLC2A1 и PNKD соответственно. Известны и другие гены, ответственные за первичные пароксизмальные двигательные расстройства: ATP1A3, GCH1, PARK2, ADCY5, CACNA1A и KCNA1. Многие слу­чаи по-прежнему остаются генетически не подтвержденными, что позволяет предположить, что еще предстоит обнаружить дополнительные гены, ответ­ственные за проявление ПД [5].

Согласно данным литературы, были проанализированы все три гена PRRT2, SLC2A1 и PNKD (целые кодирующие области SLC2A1 и PRRT2 и первый и второй экзоны PNKD) в группе из 145 семей с ПД, а также в группе из 53 пациентов с семейной эпизодической атаксией и гемиплегической мигренью для исследования частоты и типа мутаций, а также генетического и фено­типического спектра. Мутации в генах PRRT2, SLC2A1 и PNKD были иденти­фицированы в 72 семьях. У пациентов с ПД мутации имели 68 семей (47%) из 145. Мутации PRRT2 выявлены у 35% пациентов, мутации SLC2A1 - у 10%, PNKD - у 2%. Две мутации PRRT2 были при семейной гемиплегической ми­грени или эпизодической атаксии, у одного семейства SLC2A1 была эпизоди­ческая атаксия, а у одного семейства PNKD была только семейная гемипле­гическая мигрень. Было обнаружено несколько ранее не зарегистрирован­ных мутаций. Фенотипы, связанные с мутациями PRRT2, включали высокую частоту мигрени и гемиплегической мигрени. Мутации SLC2A1 были связаны с различными фенотипами, включая пароксизмальную кинезиогенную дис­кинезию, пароксизмальную некинезиогенную дискинезию, эпизодическую атаксию и миотонию. Была идентифицирована новая делеция гена PNKD при семейной гемиплегической мигрени. Это исследование подчеркивает часто­ту, новые мутации и клинический и молекулярный спектр мутаций PRRT2, SLC2A1 и PNKD, а также совпадение фенотипа и генотипа среди этих ПД. Ав­торы исследования пришли к выводу, что диагностика ПД должна включать анализ всех трех генов, а дополнительные гены еще предстоит идентифици­ровать [6].

После вторичных ПД наиболее распространенными являются пароксиз­мальные кинезиогенные дискинезии, связанные с PRRT2, которые хорошо поддаются лечению малыми дозами карбамазепина, и эпизодическая атаксия 2-го типа, которая часто реагирует на ацетазоламид. Семейные пароксизмаль­ные некинезиогенные дискинезии в значительной степени вызваны мутация­ми PNKD и плохо поддаются лечению, но с возрастом их течение улучшается. Дискинезии, вызванные физическими упражнениями, генетически гетероген- ны и обусловлены, среди прочего, нарушениями транспорта глюкозы, мито­хондриальной функции, дофаминергическим дисбалансом или нейродегене- ративными процессами.

Несмотря на экспоненциальный рост публикаций о генетически под­твержденных случаях, лечение остается в основном симптоматическим. В тя­желых случаях можно рассматривать глубокую стимуляцию мозга [7].

**Описание собственного клинического наблюдения (случай 1)** Пациент Б., мужчина, 26 лет, офицер.

Жалобы на дрожание ног перед сном, если в течение дня была физическая нагрузка либо после суток без сна; дрожание правой руки при опоре на нее, а также ежедневные серии стереотипных приступов в виде кратковременных подергиваний мышц передней брюшной стенки. Сгибание туловища вперед облегчает приступы. Продолжительность приступа - около 5 минут. Сознание во время эпизода не нарушается.

Пациент был госпитализирован в неврологическое отделение РГМВД в связи ухудшением состояния без видимой причины в виде нарастания парок­сизмов насильственных сокращений в мышцах передней брюшной стенки. На момент поступления принимал нейропротекторные и седативные препа­раты - без видимого эффекта.

Анамнез заболевания: считает себя больным на протяжении двух недель, когда впервые появились приступы самопроизвольных подергиваний мышц живота. Приступы начинались перед сном, продолжались в течение 5 минут, после чего пациент засыпал. В последующем отмечались только дневные при­ступы, которые стали учащаться, стали более длительными - до 4 приступов в день до 10 мин. По месту жительства выставлен диагноз вертеброгенной торакалгии (M54), выполнены исследования: МРТ грудного отдела позвоноч­ника - признаки дегенеративно-дистрофических изменений без компрессии невральных структур; люмбальная пункция: СМЖ бесцветная, прозрачная, об­щий белок - 0,12, глюкоза - 5,5, цитоз - 4/3 (лимфоциты). Исследование СМЖ на энтеровирусы (ПЦР), антитела к боррелиям - отрицательное.

Анамнез жизни. Беременность и роды у матери протекали без патологии. Рос и развивался в соответствии с возрастными показателями нормы. Сезон­ные простудные заболевания. Семейный анамнез в отношении неврологиче­ских заболеваний, со слов пациента, не отягощен.

Неврологический статус: ВНД: сознание ясное, контактен, адекватен. ЧН: зрачки D=S, движения глазных яблок в полном объеме, фотореакция живая, спонтанного нистагма нет, носогубные складки симметричны, язык по сред­ней линии. Мягкое небо фонирует, глоточный рефлекс вызывается. Сила в конечностях достаточная, мышечный тонус не изменен. Сухожильно-перио­стальные рефлексы с верхних и нижних конечностей S=D, живые. Подошвен­ные D=S, живые. Патологических стопных знаков нет. Чувствительных наруше­ний нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ром­берга устойчив. Менингеальных знаков нет. Во время осмотра периодически отмечались сокращения передней брюшной стенки продолжительностью от 5 до 30 секунд, сознание пациента при этом не нарушалось.

Обследования: ЭЭГ - умеренные диффузные изменения корковой ритми­ки с признаками дисфункции неспецифических структур ГМ. Четких очаговых акцентов, пароксизмальной (в том числе эпилептиформной) активности не выявлено. МРТ головного мозга без патологии. К лечению был добавлен кло­назепам, на фоне которого приступы стали беспокоить реже.

С целью дообследования пациент был переведен в неврологическое от­деление РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Холтер-ЭЭГ: ЭЭГ бодрствования и сна - возрастная норма. Во время иссле­дования однократно зарегистрировано сокращение мышц брюшного пресса во время бодрствования, не сопровождавшееся эпилептиформной активно­стью на ЭЭГ. Во время дневного и ночного сна сокращения мышц брюшного пресса на ЭМГ-канале не зафиксировано.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: ЭЭГ бодрствования - возрастная норма. Клиниче­ские события в виде ритмичного сокращения мышц брюшного пресса, приво­дящие к сгибанию туловища, не сопровождались эпилептиформной активно­стью на ЭЭГ.

УЗИ мышц: исследованы мышцы шеи, туловища, верхних и нижних конеч­ностей. Фасцикуляций не выявлено. Структура мышц не изменена.

Клинический диагноз: пароксизмальная некинезиогенная фокальная дис­кинезия мышц передней брюшной стенки.

Назначен леветирацетам, после наращивания дозы до 500 мг 2 раза в день приступы насильственного наклона вперед прекратились, дрожание рук и правой ноги уменьшилось. Через полгода на фоне снижения дозы леветира­цетама до 250 мг 2 раза в сутки возобновились приступы насильственного сгибания туловища. После увеличения дозы до 500 мг 2 раза в сутки приступы насильственного сгибания туловища не повторялись. Дрожание левой ноги сохраняется. В настоящее время пациент находится под динамическим амбу­латорным наблюдением, продолжает прием препарата.

**Описание собственного клинического наблюдения (случай 2)**

Пациентка П., 34 года, медицинская сестра.

Госпитализирована в неврологическое отделение РГМВД с жалобами на приступообразные состояния, которые начинаются с кома в горле, «подка­шивания в коленях», общей выраженной слабости, сердцебиения, учащения дыхания, напряжения мышц лица, сведения нижней челюсти, периодически челюсть смещается влево, подергиваний мышц шеи, преимущественно спра­ва. Во время приступа находится в сознании, после приступа развивается вы­раженная слабость.

Анамнез заболевания: заболела 29.03.2019 г., когда утром на работе почув­ствовала легкое головокружение, затем «подкосились» ноги, упала, сознание не теряла. Беспокоила «ватность» в ногах. АД во время эпизода 160/100 мм рт. ст., после введения папаверина, дибазола, со слов пациентки, в течение 15 минут беспокоил озноб. После случившегося начало беспокоить непо­стоянное чувство онемения, ощущение напряжения в левых конечностях, в левой половине грудной клетки. Все произошедшее связывала со стрессом в феврале 2019 г. (умер отец). Состояние ухудшалось, появилось насильствен­ное сжатие челюстей, миоклонии шеи справа. Обратилась на консультацию к неврологу по месту жительства, где сначала проводилось лечение по по­воду левосторонней прозопалгии (G51), а затем по поводу диссоциатив­ного расстройства (F44). После лечения (нейрометаболическая терапия) - положительная динамика: онемение левых конечностей перестало беспо­коить. Спустя полторы недели появились приступы с выраженной слабостью, комом в горле с частотой 2-3 раза в неделю, длительностью 30-60 минут, также было несколько эпизодов насильственного сведения мышц живота длитель­ностью до 10 минут. С мая 2019 г. приступы стали ежедневными. 16.05.2019 г. был эпизод ночного недержания мочи. На фоне приема карбамазепина в дозе 600 мг/сут частота приступов значительно уменьшилась, но из-за выраженной слабости, как побочного эффекта терапии, пациентка прекратила прием пре­парата.

Анамнез жизни. Беременность и роды у матери протекали без патологии. Росла и развивалась в соответствии свозрастом. Поликистоз яичников. В 2009 г., 2011 г. - оперативное лечение по поводу апоплексии яичника. Семейный анамнез в отношении неврологических заболеваний, со слов, не отягощен.

Неврологический статус: ВНД: сознание ясное. Ориентирована верно. Астенизирована. ЧН: зрачки D=S, движения глазных яблок в полном объеме, легкая слабость конвергенции OS, фотореакция живая, спонтанного нистагма нет, носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Мягкое небо фонирует, глоточный рефлекс вызывается. Сила в конечностях достаточная. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильно-периостальные реф­лексы с верхних конечностей S=D, живые, с нижних конечностей S=D, живые. Подошвенные D=S, живые. Патологических стопных знаков нет. Показывает гипестезию левой руки. Координаторные пробы выполняет удовлетворитель­но. В позе Ромберга устойчива. Менингеальных знаков нет. За время осмотра гиперкинезов не отмечалось.

Обследование: Холтер-ЭКГ от 12.06.2019 г.: без патологии. МРТ ГМ от 05.2019 г.: без патологии. ЭЭГ с депривацией сна от 13.06.2019 г.: умеренные диффузные изменения в виде дезорганизации корковой ритмики с призна­ками дисфункции диэнцефальных структур ГМ. Четких очаговых акцентов, эпилептиформной активности не выявлено. Ортостатический тест: отрица­тельный.

С 06.06.2019 г. принимала клоназепам, на фоне приема которого - отрица­тельная динамика (появились миоклонии живота).

Госпитализирована в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с целью уточне­ния диагноза и коррекции лечения.

Обследования: МРТ ГМ: патологических объемных образований в полости черепа не выявлено. Релаксационные характеристики вещества мозга обыч­ные. Желудочки мозга нормальных размеров, без деформаций. Субарахно­идальные пространства не расширены. Срединные структуры не смещены. Краниоспинальный переход без особенностей. При проведении диффузи­онно-взвешенной томографии участков ограничения диффузии в веществе мозга не выявлено. На магнитно-резонансных артериограммах дополнитель­ных сосудистых образований не выявлено. Основные артериальные стволы расположены обычно, интенсивность сигнала кровотока не нарушена. Вну­тренние сонные артерии имеют нормальный ход и диаметр, контуры их чет­кие, ровные. Сифоны их симметричны, не деформированы. Места отхождения и деления средних мозговых артерий типичные. Локальных сужений или рас­ширений их не определяется. Передняя соединительная артерия выражена достаточно. Дистальные отделы позвоночных артерий симметричны. Основ­ная артерия расположена срединно, недеформирована. Заключение: данных за объемный процесс не выявлено.

Психолог: когнитивный статус: в пределах нормы. Профиль личности: пики по шкалам депрессия, истерия, психопатия, паранойяльность. Имеет место со­матизация аффекта.

ЭЭГ с видеонаблюдением: умеренно выраженные диффузные изменения в виде дезорганизации коркового ритма со стертыми признаками дисфункции срединно-стволовых структур головного мозга.

ЭКГ от 20.06.2019 г.: ритм синусовый, регулярный. ЧСС - 67 уд/мин, положе­ние ЭОС нормальное. Недостаточный прирост з. R в V1 V3.

Профиль АД от 20-21.06.2019 г.: мин. 100/60, макс. 120/70 мм рт. ст.

Клинический диагноз: пароксизмальные некинезиогенные дискинезии с вовлечением мышц шеи, живота и бруксизмом. Эпизод с 01.04.2019 г. по 19.06.2019 г.; компенсация.

За время нахождения в стационаре отмечался однократный эпизод на­сильственного напряжения мышц живота длительностью до 5 минут.

Выписана с рекомендацией приема фенибута и карбамазепина.

**Заключение**

Описанные случаи демонстрируют сложности при установлении диагноза пациентам с ПД. Пароксизмальный характер возникновения, относительная непродолжительность эпизода, специфика клинических проявлений, поло­жительный ответ на прием противоэпилептических препаратов часто расце­ниваются ошибочно как психогенные или эпилептические приступы.

Диагностика ПД требует тщательного анализа анамнеза, симптомов и их динамики. Важное значение имеет проведение длительного мониторирова­ния ЭЭГ для дифференциальной диагностики фокальных эпилептических при­ступов.

**Литература**

1. Кинезиогенная пароксизмальная дискинезия: идиопатический вариант и случай, обусловленный гиперпаратиреоидизмом / Ю. Н. Аверьянов, П. В. Мельничук, Н. П. Нечкина // Журн. Невропатологии и психиатрии. - 1987. - № 6. - С. 835-840.
2. A child with recurrent episodes of involuntary movements / T. Bakdash, C. G. Goetz, H. S. Singer, F. Cardoso // Mov. Disord. - 1999. - Vol. 14,No1.- P. 146-54.
3. The gene for familial dystonia with myoclonic jerks responsive to alcohol is not located on the distal end of 9q / J. Wahlstrom [et al.] // Clin Genet. - 1994. - Vol. 45, No 2. - P. 88-92.
4. Екушева, Е. В., Артемьев, Д. В. Пароксизмальная кинезиогенная дистония / Е. В. Екушева, Д. В. Артемьев // Невролог, журн. - 1999. - №2. - С. 30-35.
5. Meneret, A., Roze, E. Paroxismal movements disorders / A. Meneret, E. Roze // Mode of access: an update. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.07.005.
6. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias / A. R. Gardiner [et al.] // Mode of access: DOI: 10.1093/brain/awv310.
7. Paroxismal movement disorders - practical update on diagnosis and management / C. M. De Gusmao, L. Silveira-Moriyama // Expert Rev Neurother. - 2019. - Vol. 19, No. 9. - P. 807-822.

УДК 616.831-005.8:[616.155.294:544.77.052.2]-076

Анацкая Л.Н.1, Гончаров Н.В.2, Матусевич Л.И.1, Марченко С.В.3, Забаровский В.К.1 1 Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

1. Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь
2. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Anatskaia L.1, Goncharova N.2, Matusevich L.1, Marchenko S.3, Zabarovski V.1 1 Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

1. Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Belarus
2. Minsk City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus

Изучение уровней циркулирующих эндотелиальных микрочастиц, провоспалительных цитокинов и фактора фон Виллебранда у пациентов в остром периоде лакунарных инфарктов мозга

Study of Circulating Endothelial Microparticles, Pro-Inflammatory Cytokines and von Willebrand Factor Levels in Patients in Acute Lacunar Stroke

Резюме

Проведен сравнительный анализ уровней фактора фон Виллебранда, иммуновоспалительных маркеров IL-ie, IL-6 и ФНО-а у пациентов с ЛИМ при ЦМА, уровней содержания циркулирующих эндотелиальных микро­частиц (ЭМЧ) с фенотипом CD309+ (VEGFR2+), CD146+ (MCAM), CD144+ (VE- cadcherin), CD62E+ (Е-селектин) в крови 30 пациентов в возрасте 56,3±8,2 года в первые 48 ч ЛИМ при ЦМА и после 10 суток приема АСК по 75 мг 1 раз в сутки и избирательного ингибитора фосфодиэстеразы 3 с одновременным эффектом повышения уровня цАМФ (далее - ингибитор ФДЭ-3) по 100 мг 2 раза в сутки. Группу сравнения составили 30 пациентов с ЛИМ при ЦМА, принимавших АСК 300 мг в сутки, группу контроля - 15 здоровых доноров

ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Проведенное исследование позволило установить у пациентов в первые 48 ч ЛИМ при ЦМА нарушение эндотелиального гомеостаза, маркерами которого явились значимое увеличение уровня иммуновоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6 и уровней ЭМЧ с фенотипом CD309+, CD144+, CD146+, CD62E и значимое повы­шение уровня антигена фактора Виллебранда. Выделен перечень значимых корреляционных зависимостей между уровнем маркеров активации эндо­телия и эндотелиальных микрочастиц в первые 48 ч ЛИМ и после 10 дней применения ЛС АСК. Оценка уровня циркулирующих ЭМЧ позволяет судить о состоянии сосудистого эндотелия и осуществлять мониторинг проводимой ранней вторичной профилактики ЛИМ при церебральной микроангиопатии. **Ключевые слова:** лакунарный инфаркт мозг, церебральная микроангиопа­тия, циркулирующие эндотелиальные микрочастицы, фактор фон Виллебран­да, провоспалительные цитокины IL-ie, IL-6 и ФНО-а.

Abstract

A comparative analysis of the levels of immunoinflammatory markers IL-ie, IL-6, TNF-а and von Willebrand factor, levels of circulating endothelial microparticles (EMP) with the phenotype CD309 + (VEGFR2 +), CDi46 + (MCAM), CDi44 + (VE- cadcherin), CD62E + (E-selectin); in the blood of 30 patients at the age of 56.3±8.2 years in the first 48 hours lacunar stroke (LS) with cerebral small vessels disease (CSVD) and after i0 days of taking 300 mg ASA once a day i0 days. The study made it possible to establish in patients in the first 48 h of LS with CSVD a violation of endothelial homeostasis, the markers of which were a significant increase in the level of immunoinflammatory cytokines IL-i and IL-6 and the levels of EMP with the CD309+, CDi44+, CDi46+, CD62E+ phenotypes and a significant increase in the level of the factor antigen Willebrand. A list of significant correlations between the level of markers of endothelial activation and endothelial microparticles in the first 48 hours of LS and after i0 days of use of ASA were highlighted. Evaluation of the level of circulating EMPs allows to estimate vascular endothelium state and to monitor early secondary prevention of LS in CSVD.

**Keywords:** acute lacunar stroke, cerebral microangiopathy, platelet aggregation parameters, circulating platelet microparticles, von Willebrand factor, pro- inflammatory cytokines IL-ie, IL-6 and TNF-а, cerebral small vessels disease.

Введение

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии лакунарных ин­фарктов мозга (ЛИМ) связан не только с регуляцией сосудистого тонуса и под­держанием целостности ГЭБ, но и участием в воспалительных и аутоиммунных реакциях, процессах гемостаза мелких артерий мозга [1-6]. В связи с этим антиагрегантная терапия с применением ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля не всегда является эффективной в предупреждении повторных ЛИМ и прогрессировании церебральной микроангиопатии (ЦМА) [2, 3].

Нарушения микроциркуляции в остром периоде ЛИМ при ЦМА обусловле­ны в первую очередь изменениями гуморального и клеточного компонентов гомеостаза. Гуморальный компонент включает локальную активацию цитоки­нов IL-1a, IL-6, TNF-a, факторов свертывания [7]. Фактор некроза опухоли альфа (TNF-a) в высокой концентрации повышает проницаемость капилляров, по­вреждает эндотелий сосудов, вызывает гиперкоагуляцию, активирует систему комплемента с последующим внутрисосудистым микротромбообразованием [7]. Было установлено, что активированные острой ишемией эндотелиальные клетки высвобождают эндотелиальные микрочастицы (ЭМЧ) плазматической мембраны (endothelial microparticles) [8, 9]. Эндотелиальные микрочастицы представляют собой субмикронные везикулы от 0,1 до 1 микрона, сформи­рованные из мембран апоптотических или активированных эндотелиальных клеток. Было установлено, что ЭМЧ и связанные с ними микро-РНК действу­ют как биологические векторы модуляции эндотелиальной дисфункции, вос­паления, гемокоагуляции, ангиогенеза и артериолотромбоза, способствуют возникновению повторных ЛИМ [10]. Уровень циркулирующих в перифери­ческой крови ЭМЧ отражает состояние баланса между эндотелиальной кле­точной пролиферацией/активацией, с одной стороны, и апоптозом - с другой [11]. На активированных эндотелиальных клетках преобладают ЭМЧ с фено­типом CD62E (E-селектин), CD54+, молекулы ICAM-1 и VCAM-1. Маркеры ЭМЧ, высвобождаемых при апоптозе эндотелиоцитов, включают CD31+AnnexinV+ и CD144+CD31+Annexin V+, молекулу PECAM-1, CD105+ (эндоглин), молекулу MCAM и VEcadherin [12, 13]. В связи с этим количественная оценка ЭМЧ может быть полезна для диагностики и лечения ЛИМ при ЦМА.

Таким образом, ЭМЧ могут выступать не только биомаркерами активации эндотелия, его деструкции и выраженности эндотелиальной дисфункции [14], но и функциональными эффекторами воспаления и агрегации тромбоцитов и эритроцитов [13]. В связи с этим мониторинг уровней ЭМЧ может быть по­лезен при определении терапевтической эффективности антиагрегантной терапии.

**Цель исследования**

Изучить динамику уровня циркулирующих эндотелиальных микрочастиц, дисфункции эндотелия - фактора фон Виллебранда, провоспалительных ци­токинов - IL-ie, IL-6 и TNF-a у пациентов в первые 48 ч лакунарного инфаркта мозга и после 10 дней приема ацетилсалициловой кислоты.

Материалы и методы

Обследованы 2 группы пациентов. Основную группу составили 30 паци­ентов (14 мужчин и 16 женщин) в возрасте 56,3±8,2 года в первые 48 ч ЛИМ при ЦМА и после 10 дней лечения ацетилсалициловой кислотой (АСК) 300 мг. Группу контроля составили 15 условно здоровых лиц, сопоставимых по воз­расту и полу, и 10 здоровых доноров крови ГУ «РНПЦ трансфузиологии и ме­дицинских биотехнологий».

Исследуемый патогенетический вариант ЛИМ определялся в соответствии с критериями TOAST Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS в 1-й день поступления в основной группе составила 3,6±1,4.

Для измерения содержания уровня цитокинов IL-ie, IL-6 и TNF-a в сыво­ротке крови пациентов с ЛИМ и в группе условно здоровых лиц использо­вали твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод согласно ин­струкциям, предлагаемым производителем тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Специфическими реагентами в используемых наборах являлись моно- и поликлональные антитела к изучаемым цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Измерение оп­тической плотности содержимого ячеек планшета регистрировали на фото­метре «Multiscan EX» (пр-во «Thermo», Финляндия). Результаты рассчитывали в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями по калибровочным кривым, построенным на основании измерения стандартов. Результаты пред­ставлены в пг/мл.

Для исследования содержания концентрации в плазме крови антиге­на фактора фон Виллебранда (ФВАг) кровь из кубитальной вены собирали в утренние часы натощак в вакуумные пробирки с 3,8% цитратом. Антиген фак­тора Виллебранда определяли в плазме крови методом иммунотурбидиме­трии на коагулометре ACL-10000 (производства США).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 и статистического пакета FACSDiva 7.0. Полу­ченные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) при нормальном распределении. Две независимые груп­пы сравнивали с помощью U-критерия Манна - Уитни, данные представлен­ные в виде %, сравнивали с помощью Difference tests между двумя пропорци­ями. Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости p<0,05. За критический уровень статистической значимости при­нимали 95%-ю вероятность безошибочного прогноза (р<0,05).

Для оценки уровня и фенотипического профиля ЭМЧ образцы перифе­рической крови здоровых доноров и пациентов с ЛИМ забирались иглой большого диаметра в пробирки VACUTEST (объем 2,0 мл) с 3,8% цитратом натрия (0,129M) в качестве антикоагулянта. Изоляцию внеклеточных везикул (ВВ) осуществляли индивидуальным методом путем дифференциального цен­трифугирования. Изолированные везикулы дважды отмывали фосфатно-со­левым буфером (ФСБ). В маркированные пробирки вносили 100 мкл взвеси внеклеточных везикул для дальнейшей маркировки моноклональными анти­телами (МКА) к CD144, CD146, CD309, CD62E, CD45 и CD31 меченными FITC, PE, PE-CY5.5, PE-CY7, APC и APC-CY7 (Becton Dickinson, США, и Beckman Coulter, США) в необходимой концентрации. Титры антител устанавливали опытным путем в группе здоровых доноров РНПЦ трансфузиологии и медицинских био­технологий, г. Минск, Республика Беларусь. В качестве контрольных образцов использовали деионизированную воду, ФСБ, ФСБ с 0,1%-м бычьим сывороточ­ным альбумином (БСА) и неокрашенные ВВ. Образцы инкубировали 30 мин. в темноте при комнатной температуре. Перед началом анализа образцы микро­везикул разводили ФСБ в соотношении 1:1000. Аналитическую цитометрию производили на лазерном проточном цитофлуориметре FACScanto II (Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения FACSDiva 7.0 (Becton Dickinson, США). Проточный цитометр настраивали в соответствии с инструкцией изготовителя, используя CSNT-частицы и нагруженные флуо­рохромом микробусы для установки PMT-вольтажа, флуоресцентной компен­сации, а также для контроля инструментальной чувствительности, наиболее оптимальной для использования. Для возбуждения флуоресценции исполь­зовали монохроматический луч лазера с длиной волны 488 нм и 630 нм. В этом же луче измеряли переднее (FSC) и боковое (SSC) под углом 90о светорассеи- вание анализируемых клеток. Регистрацию данных производили с использо­ванием программного обеспечения FACSDiva 7.0 (Becton Dickinson, США). По­пуляции ВВ оценивали после выделения логического «гейта» частиц от 0,3 до 1000 мкм в Dot/Plot по их линейному (FSC) и боковому (SSC) светорассеиванию относительно калибровочных частиц и контролей. Для расчета процентного содержания маркированных клеток, характеризующего изучаемую популя­цию, использовали статистический пакет программы FACSDiva 7.0. На пробу анализировали от 300 000 до 1 000 000 частиц. Полученные данные обраба­тывали с использованием пакетов статистических программ Statistica v10.0. Значения показателей - среднее значение ± стандартная ошибка среднего. За критический уровень статистической значимости принимали 95%-ю вероят­ность безошибочного прогноза (р<0,05).

**Результаты и обсуждение**

В первые 48 ч ЛИМ при ЦМА отмечается значимое увеличение уровней иммуновоспалительных маркеров IL-ie (р=0,00001), IL-6 (р=0,048) и снижение ФНО-а (р=0,00001) в сравнении с контрольными значениями. После 10 днейлечения АСК высокие уровни IL-ie и IL-6 сохраняются практически на преж­нем уровне, одновременно отмечается значительный рост уровня ФНО-а как относительно контрольных значений (р=0,00001), так и относительно данных до лечения (р=0,039), что свидетельствует об увеличении нарушения целост­ности эндотелия и его активации, целостности ГЭБ, увеличении его проницае­мости в остром периоде ЛИМ (табл. 1).

**Таблица 1**

**Уровень интерлейкинов IL-ie, IL-6 и TNF-a в сыворотке крови пациентов в первые 48 ч ЛИМ при ЦМА и после 10 дней лечения АСК**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тест** | **Кон­трольная группа, n=15** | **Пациенты с ЛИМ, n=30** | | **T-test для независи­мых групп (сравнение контроля и пациентов с ЛИМ 48 ч)** | **T-test (критерий Вилкоксона) для зависи­мых групп (сравнение пациентов в динамике лечения)** |
| **Первые 48 ч** | **После лечения** |
| IL-ip, пг/мл | 9,0±1,4 | 18,0±1,3\* | 18,1±5,1\* | р=0,00001 | р=0,93 |
| IL-6, пг/мл | ii,8±0,73 | 38,4±2,68\*  2,59 (2,0-4,74) | 39,9±3,07\*  27,4 (20,0-42,0)\* | р=0,048 | р=0,99 |
| TNF-a, пг/мл | 9,6±2,3 | 2,22±0,34\* | 19,9±3,6\* ♦ | р=0,00001 | р=0,039 |

Примечания: \* различия между данными групп пациентов и группой контроля статистически значи­мы; ♦ различия между данными групп пациентов статистически значимы.

У 50% пациентов в первые 48 ч определялся повышенный уровень ФВАг (табл. 2). После 10 суток лечения у большинства пациентов (80%) происходило дальнейшее увеличение количества ФВАг независимо от его исходного уров­ня (как при нормальном, так и при повышенном уровне).

**Таблица 2**

**Концентрация ФВАг у пациентов в первые сутки ЛИМ и после 10 суток лечения АСК**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Антиген фактора Виллебранда** | **Пациенты с ЛИМ, n=30** | | **Критерий Вилкоксона** |
| **Первые 48 ч** | **После лечения** |
| Группы крови: 0  А+В+АВ | 130 (51-174)  167 (104-212) | 159 (140-256)\*  221 (189-342)\* | р=0,02 р=0,03 |

Примечание: данные представлены в виде медианы и 25-75 процентилей в скобках; \* различия между пациентами статистически значимы.

Проведен сравнительный анализ уровней, фенотипа и прокоагулянтной активности ЭМЧ с фенотипом CD309+ (VEGFR2), CD146+ (MCAM), CD144+ (VE- cadcherin), CD62E+ (Е-селектин) у пациентов в первые 48 ч ЛИМ и после 10 су­ток антиагрегантной терапии АСК (табл. 3). В первые 48 ч ЛИМ отмечено зна­чимое увеличение уровня ЭМЧ, что свидетельствует об активной деструкции сосудистого эндотелия.

**Таблица 3**

**Экспрессия линейных и ассоциированных маркеров эндотелиальных клеток в пуле микрочастиц у пациентов с ЛИМ при ЦМА после 10 суток АСК**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Антиген** | **Здоровые доноры, %, n=15** | **Группа 1, %, n=30** | **Группа 2, %, n=30** |
| CD309 | 3,36±0,65 | 7,74±1,19 Р1=0,030 | 6,47±0,52  Р1=0,001  Р2=0,470 |
| CD144 | 2,47±0,33 | 5,53±0,91 Р1=0,044 | 6,46±0,66 Р1=0,001 Р2=0,04 |
| CD146 | 2,26±0,68 | 9,54±1,72 Р1=0,013 | 7,45±0,67  Р1=0,001  Р2=0,409 |
| CD62E | 1,39±0,52 | 6,64±0,94 Р1=0,002 | 5,03±0,44  Р1=0,001  Р2=0,250 |

Примечание: Р1 - критический уровень статистической значимости между группой здоровых доно­ров и группой пациентов с ЛИМ в первые 48 ч; Р2 - между группой 1 и группой 2; Группа 1 - пациенты в первые 48 ч ЛИМ, группа 2 - пациенты, принимавшие АСК.

До начала терапии в структуре пула ЭМЧ значимо увеличен уровень МЧ с фенотипом CD309+ (р=0,03), CD144+ (р=0,001), CD146+ (р=0,001), CD62E+ (р=0,002). После 10 дней приема АСК сохраняется значимое увеличение ЭМЧ с фенотипом CD309+ (р=0,001), CD144+ (р=0,044), CD146+ (р=0,013), CD62E+ (р=0,001).

Проведен корреляционный анализ содержания провоспалительных цито­кинов IL-1, IL-6, ФНО-а в сыворотке периферической крови и уровней цирку­лирующих ЭМЧ в периферической крови с ЛИМ при ЦМА в первые 48 ч забо­левания и после 10 суток приема АСК (табл. 4).

Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем им- муновоспалительного маркера ФНО-а до лечения и уровнем ЭМЧ с фено­типом CD62E+ (E-selectin) после 10 дней лечения АСК у пациентов с ЛИМ

**Таблица 4**

**Корреляционный анализ содержания провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, ФНО-а в сыворотке крови и уровней циркулирующих ЭМЧ у пациентов с ЛИМ при ЦМА в первые 48 ч заболевания и после 10 суток приема АСК**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Зависимость** | **R-Спирмена** | **Р** |
| CD309+ 48 ч и IL-1 после АСК | -0,579470 | 0,029873 |
| IL-1 48 ч и CD144+ после АСК | -0,563059 | 0,036040 |
| IL-6 48 ч и CD62E+ после АСК | -0,621147 | 0,017746 |
| IL-6 48 ч и CD146+ после АСК | -0,534730 | 0,048825 |
| IL-6 48 ч и CD146+ после АСК | -0,690188 | 0,006294 |
| ФНО-а ч и CD62E+ после АСК | -0,609461 | 0,020678 |

при ЦМА (R=-0,609, p=0,02). Чем выше была выражена активация эндотелия за счет повышения уровня иммуновоспалительного маркера ФНО-а до лече­ния, тем более эффективно оказывалось лечение АСК в отношении снижения уровня ЭМЧ с фенотипом CD62E+ и стабилизации эндотелия и восстановления его проницаемости.

Определена отрицательная корреляционная связь между уровнем им- муновоспалительного маркера IL-1 в первые 48 ч ЛИМ и уровнем ЭМЧ с фе­нотипом CD144E+ и CD309+ и после 10 дней лечения АСК (R=-0,563, p<0,05, и R=-0,579, p<0,05, соответственно). Чем выше была выражена активация эн­дотелия за счет повышения уровня иммуновоспалительного маркера IL-1 до лечения, тем более эффективно оказывалось лечение АСК в отношении сни­жения уровня ЭМЧ с фенотипом CD144E+ и CD309+ и стабилизации эндотелия после 10 дней лечения.

Уровень IL-6 в первые 48 ч ЛИМ имел отрицательную корреляционную связь с уровнем ЭМЧ CD62E+ и CD146+ после 10 дней лечения АСК (R=-0,621, p=0, 0,017, R=-0,690, p=0,006, соответственно). Чем выше был уровень IL-6 в первые 48 ч ЛИМ, т. е. чем более был активирован эндотелий до лечения, тем более эффективно оказывалось лечение АСК в отношении снижения уровня ЭМЧ с фенотипом CD62E+ и CD146+.

**Выводы**

1. Проведенное исследование позволило установить у пациентов в первые 48 ч ЛИМ при ЦМА нарушение эндотелиального гомеостаза, маркерами ко­торого явились значимое увеличение уровня иммуновоспалительных ци­токинов IL-1 и IL-6, уровней ЭМЧ с фенотипом CD309+CD144+CD146+CD62E+ и значимое повышение уровня антигена фактора Виллебранда, отража­ющее выраженную эндотелиальную дисфункцию, что свидетельствует о значимой деструкции и активации эндотелия, увеличении его прокоагу­лянтной активности и нарушении проницаемости ГЭБ.
2. Выделен перечень значимых корреляционных зависимостей между уров­нем маркеров активации эндотелия и эндотелиальных микрочастиц в пер­вые 48 ч ЛИМ и после 10 дней применения ЛС АСК.
3. Полученные данные отражают отсутствие эффективности АСК в отноше­нии концентрации провоспалительных цитокинов, влияния на восстанов­ление целостности эндотелия, целостности ГЭБ и его проницаемости в остром периоде ЛИМ.
4. Оценка уровня циркулирующих ЭМЧ позволяет судить о состоянии сосу­дистого эндотелия, его прокоагулянтной активности и осуществлять мо­ниторинг проводимой ранней вторичной профилактики ЛИМ при ЦМА.

**Литература**

1. Regenhardt R.W., Das A.S., Ohtomo R. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History’s Mysteries and Modern Interpretations/ Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. - 2019. - Vol. 28, № 8. - P 2079-2097.
2. Wardlaw, J. M. William M. Feinberg Award for Excellence in Clinical Stroke Small Vessel Disease; a Big Problem, But Fixable / J. M. Wardlaw // Stroke. - 2018. - Vol. 49. - P. 1770-1775.
3. Treatment approaches to lacunar stroke / A. S. Das [et al.] // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. - 2019. - DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasd is.2019.05.004.
4. Cerebral small vessel disease: A Review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies / E. Cuadrado-Godia [et al.] // Journal of Stroke. - 2018. - Vol. 20, No 3. - P. 302-320.
5. Cerebral Small Vessel Disease / Q. Li [et al.] // Cell Transplantation. - 2018. - Vol. 27, No 12. - P. 1711-1722.
6. Blood-brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke / F. Arba [et al.] // Neurology. - 2017. - Vol. 89, No 21. - P. 2143-2150.
7. Berezin, A. E., Berezin, A. A. Endothelial cell-derived extracellular vesicles in atherosclerosis: the emerging value for diagnosis, risk stratification and prognostication / A. E. Berezin, A. A. Berezin // Vessel Plus. - 2020. - Vol. 4. - 15 p.
8. Extracellular vesicles in acute stroke diagnostics / K. T. Stenz [et al.] // Biomedicines. - 2020. - Vol. 8. - P. 248.
9. Circulating microparticles as biomarkers of stroke: A focus on the value of endothelial- and platelet-derived microparticles / H. El. Gamal [et al.] // J. Cell Physiol. - 2019. - P. 1-16.
10. Plasma miR-126 and miR-143 as Potential Novel Biomarkers for Cerebral Atherosclerosis / J. Gao [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc Dis. - 2019. - Vol. 28, iss. 1. - P. 38-43.
11. Inflammatory stroke extracellular vesicles induce macrophage activation / Y. Couch [et al.] // Stroke - 2017. - Vol. 48, iss. 8. - P. 2292-2296.
12. Circulating exosomes as potential biomarkers in cardiovascular disease / S. M. Parizadeh [et al.] // Curr Pharm Des. - 2018. - Vol. 24, iss. 37. - P. 4436-4444.
13. Bang, O. Y. Advances in biomarker for stroke patients: From marker to regulator / O. Y. Bang // Precision and Future Medicine. - 2017. - Vol. 1, iss. 1. - P. 32-42.
14. Circulating microparticles in patients after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis / B. Wang [et al.] // Reviews in the Neurosciences. - 2018. - Mode of access: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0105>.

УДК 617.51:616.14-005.1]-08

Капацевич С.В., Смеянович А.Ф., Танин А.Л., Родич А.В., Кисурин Е.В. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Kapatsevich S., Smeyanovich A., Tanin A.L., Rodzich A., Kisurin E.

Republican Scientific and Practical Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Результаты хирургического и комбинированного лечения артериовенозных мальформаций головного мозга (опыт последних лет)

Results of Surgical and Combined Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations (Experience of Recent Years)

Резюме

Представлены результаты хирургического и комбинированного (мульти­модального) лечения 42 пациентов с АВМ головного мозга, оперированных в период с января 2018 г. по ноябрь 2020 г. в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии. При этом 19 пациентам первым этапом выполнялась эндоваскулярная эмболизация (в 17 случаях - частичная, в 2 - тотальная) с последующей хирургической резекцией узла АВМ, а 23 пациен­там хирургическое удаление АВМ использовалось как единственная самосто­ятельная методика.

Показана высокая эффективность микрохирургического удаления узла АВМ у пациентов с умеренным и высоким хирургическим риском в комплексном лечении после эндоваскулярной эмболизации.

Подчеркивается важность эмболизации фистулезного компонента у всех АВМ, даже в группе низких хирургических рисков S-M 1-2 для уменьшения количе­ства геморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** артериовенозные мальформации, неврологические сим­птомы, хирургическое лечение.

Abstract

The results of surgical and combined (multimodal) treatment of 42 patients with cerebral AVMs treated in neurosurgical departments of the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery from January 2018 to November 2020 are presented. 19 patients underwent endovascular embolization as the first stage (in 17 cases - partial, in 2 - total) followed by surgical resection of the AVM nidus. Surgical removal of AVM as the only technique was used in 23 cases. The high efficiency of microsurgical removal of the AVM nidus in patients with moderate and high surgical risk in complex treatment after endovascular embolization has been shown.

The importance of embolization of the fistula in all AVMs is emphasized, even in the group of low surgical risk S-M 1-2 for reducing the number of hemorrhagic complications in the postoperative period.

**Keywords:** arteriovenous malformations, neurological symptoms, surgical treatment.

Введение

Артериовенозные мальформации (АВМ) головного мозга являются врож­денным пороком развития сосудов головного мозга, первые клинические проявления которого, как правило, появляются в молодом возрасте - до 35­40 лет [1, 6, 9].

Основные клинические проявления АВМ - головная боль, эпилептические припадки, а также симптомы, связанные с их разрывом. Но наиболее частым (35-50% случаев) [4, 9] и грозным клиническим проявлением АВМ являются кровоизлияния, которые служат причиной летальных исходов в 15-30% слу­чаев или заканчиваются стойким неврологическим дефицитом у более чем 50% пациентов [9, 19]. Эпилептические припадки (в 17-40% случаях) - второй по частоте клинический признак после кровоизлияний, манифестации АВМ. Они также могут приводить к различной степени выраженности социальной и трудовой дезадаптации [21].

В хирургическом лечении АВМ в последние десятилетия произошли су­щественные положительные сдвиги. Значительно изменились технические возможности открытых внутричерепных и внутрисосудистых вмешательств, а также их сочетаний, в том числе с применением стереотаксических мето­дов лучевой хирургии [12]. По данным различных авторов, в подавляющем большинстве АВМ низкого хирургического риска по шкале Spetzler-Martin (S-M) I-II тотальное удаление мальформации несет низкие риски послеопе­рационных осложнений и имеет наибольшую радикальность по сравнению с другими вариантами лечения [4, 14, 15]. На современном этапе проведение микрохирургических операций возможно с тщательным планированием и экономной резекцией клубка, что позволяет добиться хороших функцио­нальных исходов [5, 16, 23]. Эндоваскулярная эмболизация в первую очередь глубинных афферентных сосудов, а также частичное или тотальное ядро АВМ с последующим хирургическим удалением мальформации позволили улуч­шить результаты лечения АВМ умеренного и высокого риска S-M III-IV [2, 17, 24]. Последние литературные данные свидетельствуют о том, что АВМ с фи­стулезным компонентом являются наиболее резистентными к радиохирур­гическим методам лечения, а наличие высокопотокового шунта значительно увеличивает частоту геморрагических периоперационных осложнений [8, 10, 18, 20]. Таким образом, эндоваскулярная окклюзия высокопотокового фи­стулезного компонента играет важную роль в лечении данной патологии как самостоятельная методика, так и в качестве первого этапа в мультимодаль­ном лечении [3, 13, 23].

Таким образом, АВМ головного мозга являются сложным заболеванием, ассоциированным с потенциально опасным естественным течением, а совер­шенствование подходов к лечению АВМ продолжает оставаться актуальной задачей современной нейрохирургии.

**Материалы и методы**

В период с января 2018 по ноябрь 2020 г. хирургическое лечение прове­дено 42 пациентам с АВМ головного мозга. При этом 19 пациентам первым этапом выполнялась эндоваскулярная эмболизация (в 17 случаях - частичная, в 2 - тотальная), а 23 пациентам хирургическое удаление АВМ использовалось как единственная самостоятельная методика. Дуральные артериовенозные фистулы в данное исследование не включались.

Большинство составили мужчины - 24 (57,1%), женщины - 18 (42,9%), соот­ношение по полу - 1,33 : 1. Средний возраст на момент поступления составил 33,05±9,7 года (4-63 года). Наибольшую подгруппу (30 чел. - 71,4%) составили пациенты молодого трудоспособного возраста (20-50 лет), дети в возрасте от 4 до 18 лет (8 случаев - 19%).

В 27 случаях первым клиническим проявлением заболевания явилось кровоизлияние, у 11 пациентов - судорожные приступы, у 4 - преходящие неврологические нарушения и в 1 случае АВМ манифестировала головной болью.

**Таблица 1**

278

**Распределение пациентов с АВМ по клиническим проявлениям в зависимости от градации по шкале S-М и вида хирургического лечения**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Градация по шкале Spetzler-Martin** | **ВМК** | **Эпилеп­тические припадки** | **Невроло­гические наруше­ния** | **Головная боль** | **ВМК** | **Эпилеп­тические припадки** | **Невроло­гические наруше­ния** | **Головная боль** | **Всего** |
| 1 | **-** | - | - | - | 1 | 3 | - | - | 4 |
| II | 3 | 1 | - | - | 9 | - | - | - | 13 |
| III | 5 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | - | 15 |
| IV | 1 | 2 | - | - | 2 | - | - | - | 5 |
| V | **-** | - | - | - | **-** | - | - | - |  |
|  | АВМ ЗЧЯ - 1 |  | АВМ ЗЧЯ  -1 |  | АВМ ЗЧЯ  -3 |  |  |  | 5(11,9%) |
| Всего | 10  (23,8%) | 6(14,3%) | 2 (4,8%) | 1 (2,4%) | 17  (40,5%) | 5(11,9%) | 1 (2,4%) | - | 42(100%) |
|  | **Эндоваскулярное + хирургическое лечение** | | | | **Хирургическое лечение** | | | |  |

279

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Локализация** | | | | | | | | | | |
| **Размер АВМ** | **Лобная** | | | **Теменная** | | | **Височная** | | **Затылочная** | **Поражение долей и мозолистого тела** | зчя |
| **Лобная** | **Лобно-теменная** | **Лобно-височная** | **Теменная** | **Теменно-височная** | **Теменно-затылочная** | **Височная** | **Височно-затылочная** |
| До 3 см | 7 | 1 | 3 | *4* | 3 | 1 | 8 | 1 | 4 | - | 5 |
| 3-6 см | **-** | - | **-** | 3 | **-** | - | **-** | - | 1 | 1 | - |
| Более 6 см | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | - |
| Всего | 7 | 1 | 3 | 7 | 3 | 1 | 8 | 1 | 5 | 1 | 5 |

**Таблица 2**

**Распределение обследованных пациентов с АВМ в зависимости от локализации и размеров АВМ**

Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии

АВМ локализовалась в больших полушариях головного мозга в 36 (85,8%) наблюдениях, в смежных долях и в мозолистом теле в 1 (2,3%), в задней череп­ной ямке в 5 (11,9%) случаях. Всем пациентам до и после операции проводили полный неврологический осмотр. Общее состояние до и после операции оце­нивали по модифицированной шкале Rankin (mRS) без учета эпилептических приступов. К группе хорошего исхода после операции относили пациентов с 0-2-й степенью по mRS, начиная с 3-й степени по mRS результат оценивали как неудовлетворительный.

Предоперационная диагностика осуществлялась методами МРТ, СКТ, ди- гитальной субтракционной ангиографии (ДСАГ).

Распределение АВМ по локализации представлено в табл. 2. Наиболее часто АВМ располагались в лобной, височной и теменной долях. Правосто­ронняя локализация отмечалась в 27 (64,3%) наблюдениях, левосторонняя - в 55 (35,7%).

По градации Spetzler-Martin [22] (размер АВМ, локализация в функцио­нально значимой зоне, наличие или отсутствие глубинного венозного дре­нирования) пациенты были распределены следующим образом: I тип - 4, II - 13, III - 15, IV - 5, V - 0 человек. Предоперационная ДСАГ была выполнена 38 (90,5%) пациентам с целью изучения ангиоархитектоники АВМ, выявле­ния интранидальных аневризм, артериовенозных фистул (АВФ), состояния венозного дренажа (количество, размеры и локализация дренажных вен, наличие варикоза, направление основного венозного оттока). Селектив­ная ДСАГ из брахиоцефальных артерий хотя и обязательна к выполнению и дает необходимую информацию о строении АВМ, но часто является недо­статочной для детального изучения ее отдельных структурных компонентов. В ходе эндоваскулярного вмешательства с целью получения наиболее полной картины ангиоархитектоники АВМ, особенно больших мальформаций, и вы­явления фистулезного компонента нами выполнялась суперселективная ан­гиография из всех крупных афферентных артерий.

В нашем исследовании мы определяли высокопотоковую фистулезную АВМ по следующим признакам [24]:

* наличие резко расширенной питающей артерии;
* резко расширенная питающая артерия непосредственно соединяется с дилатированной веной или варикозным узлом;
* нет плексиформного компонента между артерией и веной;
* диаметр питающей артерии более чем в 2 раза превышает диаметр срав­нимых артерий, не участвующих в кровоснабжении АВМ (например, соот­ветствующая контралатеральная артерия), либо диаметр питающей арте­рии более 2 мм.

Все эндоваскулярные вмешательства проводились под общей анестезией. Приоритетной задачей вмешательства была окклюзия фистулы и глубинных афферентов АВМ, при необходимости выполнялась эмболизация ядра АВМ. В качестве жидкого эмболизирующего агента использовалась клеевая компо­зиция NBCA (Trufill) и неадгезивные эмболизирующие агенты Onyx, Squid, Phil. Микроспирали применялись в случаях окклюзии крупных фистулезных аффе­рентов совместно с жидкими эмболизирующими агентами.

Хирургическое удаление, мономодальное лечение, являлось приори­тетным у пациентов с АВМ низкого хирургического риска, то есть I и II S-M и выполнялось у 65% оперированных. При этом количество пациентов с АВМ умеренного хирургического риска составили 25%, а высокого хирургического риска - 10% от всей группы. Виды проведенного лечения в зависимости от градации по шкале Spetzler-Martin представлены в табл. 3.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Градация по шкале Spetzler-Martin** | **Эндоваскулярное + хирургическое лечение** | **Хирургическое лечение** |
| I | 0 | 4 (20,0%) |
| II | 4 (23,5%) | 9 (45,0%) |
| III | 10 (58,8%) | 5 (25,0%) |
| IV | 3 (17,7%) | 2 (10,0%) |
| V | 0 | 0 |
| Всего | 17 (100%) | 20 (100%) |
|  | АВМ ЗЧЯ - 2 | АВМ ЗЧЯ - 3 |
|  | 42 пациента | |

**Таблица 3**

**Проведенное лечение у пациентов с АВМ в зависимости от градации**

**по шкале Spetzler-Martin**

Результаты и обсуждение

Одноэтапное хирургическое лечение преимущественно применялось у пациентов с АВМ низких хирургических рисков (S-M 1-2), что составило 65% от всех оперированных данным методом. При АВМ с умеренными хирургиче­скими рисками (S-M 3) это соотношение было 25%, а оперированные маль­формации с высокими хирургическими рисками (S-M 4) составили лишь 10%.

Комбинированное лечение (эндоваскулярная эмболизация + хирургиче­ское удаление) преимущественно применялось у пациентов с АВМ умеренно­го (S-M 3) и высокого хирургического рисков (S-M 4), что составило 58,8% и 17,7% соответственно.

Эмболизация фистулезного компонента достигнута у всех 29 пациентов. Тотального выключения мальформации из кровотока после эндоваскулярно­го лечения удалось достичь у 2 (7%) пациентов, субтотально (76-95% объема) эмболизированы 18 (62%) мальформаций, частичная эмболизация (<75%) вы­полнена в 9 (31%) случаях. При этом 16 пациентов все еще продолжают на­ходиться под нашим динамическим контролем и им предстоят дальнейшие этапы эндоваскулярного лечения. После мультимодального лечения достиг­нута тотальная элиминация АВМ у всех 8 пациентов. Осложнения при эмболи­зации фистулезного компонента возникли в 2 случаях - разрыв артерии при раздутии баллона с развитием внутримозгового кровоизлияния и летальным исходом (в 2008 г. и 2009 г.). Учитывая негативный опыт использования отде­ляемых баллонов для окклюзии фистулезного компонента АВМ, с 2009 г. мы отказались от использования данной методики.

Также отмечено 2 летальных исхода после субтотальной эмболизации фистулезной и плексиформной части АВМ вследствие прогрессирования дальнейшего тромбоза ядра АВМ и окклюзии дренажной вены, что привело в раннем послеоперационном периоде (на 4-е и 5-е сутки) к развитию паренхи­матозно-вентрикулярного кровоизлияния и вторичного распространенного инфаркта мозга, несмотря на выполненные нейрохирургические операции. Всего летальный исход отмечен в 4 наблюдениях из всех пролеченных паци­ентов с АВМ (2,6%).

Острая окклюзия венозных дренажей плексиформной части АВМ или ду­ральных синусов на ранней стадии эмболизации является грозным ослож­нением, несущим за собой высокий риск кровоизлияния [7]. В то время как окклюзия фистулезного компонента не ведет к развитию геморрагических осложнений при условии, что дренажная вена фистулы не является общей с плексиформной частью АВМ. В связи с этим мы считаем крайне важным про­вести тщательное изучение венозного дренирования АВМ во время эндо­васкулярного вмешательства и не допускать окклюзии венозных дренажей плексиформной части АВМ. В большинстве случаев высокопотоковая АВФ яв­ляется отдельной независимой от плексиформного компонента частью АВМ. Из-за высокопотокового артериовенозного шунтирования венозное интра­краниальное давление значительно возрастает. Венозная гипертензия вызы­вает выраженные расстройства циркуляции в прилежащей паренхиме голов­ного мозга, включая и плексиформную часть АВМ. После окклюзии крупной АВФ локальная циркуляция значительно улучшается. Послеоперационные ангиограммы зачастую демонстрируют уменьшение рефлюкса в кортикаль­ные вены и уменьшение диаметра вен, дренирующих плексиформную часть АВМ. Положительный эффект от улучшения местной циркуляции превышает потенциальный негативный эффект от относительного увеличения потока в плексиформной части АВМ.

**Предоперационная эмболизация АВМ.** У 6 пациентов из нашей группы после эмболизации фистулезного компонента АВМ (изолированно или в соче­тании с эмболизацией плексиформной части) было выполнено хирургическое удаление мальформации. Spetzler с соавторами [23] показали свой опыт хи­рургического лечения АВМ, которые были предварительно подвергнуты эм­болизации (в один или несколько этапов). Они обратили особое внимание на важность предоперационной эндоваскулярной эмболизации в обеспечении облегчения манипуляций на АВМ во время операции и уменьшении риска пе­риоперационных осложнений, в частности синдрома прорыва нормального перфузионного давления. В наших наблюдениях у всех 6 пациентов, подвер­гнутых операции после эмболизации, достигнута тотальная элиминация АВМ, и мы не наблюдали случаев послеоперационных геморрагических осложне­ний, связанных с гемодинамическими изменениями. Это доказывает, что пред­операционная эмболизация действительно играет положительную роль при лечении данной категории пациентов.

**Эмболизация перед лучевой терапией.** По литературным данным, АВМ, имеющие в своей структуре высокопотоковый фистулезный компонент, обла­дают значительно большей резистентностью к радиохирургическим методам лечения по сравнению с чисто плексиформными АВМ [8, 11, 20]. В связи с этим предварительная эндоваскулярная эмболизация АВФ играет существенную роль в улучшении результатов постлучевой облитерации АВМ. В настоящее время, к сожалению, мы обладаем небольшим опытом комбинированного ле­чения АВМ с высокопотоковым фистулезным компонентом с использованием радиохирургических методов. Мы наблюдали 2 пациентов. У одного из них была достигнута полная облитерация АВМ через 18 месяцев, у второго субто­тальная в срок наблюдения 12 месяцев.

**Эндоваскулярная техника эмболизации АВМ с высокопотоковым фистулезным компонентом.** В последние годы технология внутричерепной эндоваскулярной навигации развивается бурными темпами. Совсем недавно мы могли достичь дистально расположенную АВФ только с помощью микро­катетеров, управляемых потоком, однако через такой микрокатетер можно доставить только жидкие эмболизирующие агенты, но не представляется воз­можным произвести установку микроспиралей, без чего в некоторых случаях выполнить эмболизацию фистулезного компонента бывает крайне трудно и опасно в связи с миграцией эмболизирующего материала в венозное сосу­дистое русло. В настоящее время в распоряжении нейроэндоваскулярного хирурга имеются микрокатетерные системы, управляемые проводником, способные достичь дистальных ветвей церебральных артерий, что позволя­ет уменьшать поток в АВФ с помощью установки микроспиралей. Наличие в арсенале целого ряда эмболизирующих агентов (платиновые микроспирали, микроспирали с гидрогелем, адгезивные и неадгезивные жидкие агенты) по­зволяет сделать эмболизацию более предсказуемой и контролируемой.

По сравнению с технически сложными манипуляциями по окклюзии боль­ших плексиформных узлов АВМ, эмболизация фистулезных компонентов представляется относительно простой. Наиболее важным аспектом является недопущение нежелательной миграции эмболизирующего материала в дре­нирующие вены и дуральные синусы. В связи с этим часто приходится уста­навливать микроспирали в область АВФ для постепенного уменьшения кро­вотока в ней и поэтапной доставки различных эмболизирующих материалов. После достижения достаточного уровня снижения потока в фистуле произво­дится полная ее окклюзия с помощью жидких эмболизирующих материалов (гистоакрил, оникс). В случаях выраженной извитости сосудов можно исполь­зовать микробаллоны, устанавливаемые в афферентный сосуд проксималь­нее кончика микрокатетера для обеспечения уменьшения потока через АВФ в момент эмболизации жидкими эмболизирующими агентами.

**Таблица 4**

**Оценка неврологического статуса пациентов по mRS до и после хирургического лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Баллы, mRS** | **Количество паци­ентов до операции, n (%)** | **Количество пациен­тов после операции, n (%)** | **Исход после опера­ции, n (%)** |
| 0 | 8 | 10 | Хороший исход - 22 (95,7%) |
| 1 | 10 | 9 |
| 2 | 4 | 3 |
| 3 | 1 | 1 | Неудовлетворитель­ный исход - 1 (4,3%) |
| 4 |  | - |
| 5 |  | - |
| 6 | - | - | Летальный исход - 0 |
| Всего | 23 (100%) | 23 (100%) | 23 (100%) |

У подавляющего числа пациентов неврологические нарушения на момент поступления отсутствовали (92,5%) или имел место дефект, не влияющий зна­чимо на бытовую адаптацию пациентов (mRS 1-2). На момент выписки пациен­ты с благоприятным исходом лечения (mRS 0-2) составили 93,1%. Два леталь­ных исхода обусловлены последствиями периоперационных осложнений.

Послеоперационная инвалидизация в среднем составила 2,2%, леталь­ность - 0,3%. По итогам анализа авторы пришли к выводу, что микрохирургия должна быть выбрана в качестве «золотого стандарта» в лечении большин­ства «low-grade» АВМ, за исключением глубинных АВМ или АВМ функцио­нально значимых зон, для которых методом выбора является радиохирургия.

**Таблица 5**

**Оценка неврологического статуса пациентов по mRS до и после комбинированного лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Баллы, mRS** | **Количество паци­ентов до операции, n (%)** | **Количество пациен­тов после операции, n (%)** | **Исход после опера­ции, n (%)** |
| 0 | 10 | 10 | Хороший исход - 22 (84,2%) |
| 1 | 7 | 6 |
| 2 | 2 | 1 |
| 3 | 1 | 1 | Неудовлетворитель­ный исход - 3 (15,8%) |
| 4 |  | 1 |
| 5 |  | - |
| 6 | - | - | Летальный исход - 0 |
| Всего | 19 (100%) | 19 (100%) | 19 (100%) |

M.S. Elhammady et al. (2014) проанализировали еще более специфичную и узкую группу бессимптомных АВМ, включившую 31 пациента после радио­хирургического лечения. Подавляющее большинство (94%) случаев были представлены АВМ категорий I-III по S-M, относительно небольших размеров. Частота облитерации через 5 лет после лечения составила 78%, а ежегодная частота кровоизлияния - 1,7%. В заключение данной работы авторы отмеча­ют, что, несмотря на высокую эффективность радиохирургического лечения в случае АВМ I-III категории по S-M, этот метод более актуален для пожилых и соматически тяжелых больных с небольшими АВМ. Облучение является лишь альтернативой микрохирургической резекции, которая предпочтительна в случае ее технической возможности, в особенности у молодых и соматически здоровых пациентов.

**Выводы**

1. Микрохирургическое удаление умеренного и высокого риска АВМ S-M 3-4 в комплексном лечении после эндоваскулярной эмболизации являет­ся радикальным методом лечения с хорошими функциональными резуль­татами и низкими рисками осложнений, а также является эффективным методом лечения эпилептических приступов и профилактики кровоизли­яний из АВМ.
2. В целях предупреждения и уменьшения развития количества периопераци­онных осложнений целесообразно поэтапное комбинированное лечение АВМ с фистулезным компонентом. Окклюзия фистулезного афферента вы­сокопотоковой артериовенозной мальформации является приоритетной задачей при эндоваскулярном лечении этой патологии, следующим эта­пом производится эмболизация глубинных афферентов и плексиформной части АВМ, что позволяет облегчить последующее микрохирургическое удаление, снизить риски геморрагических осложнений.
3. Тотальное удаление АВМ низкого хирургического риска, то есть I и II S-M, является приоритетным методом лечения в целях быстрого и полного из­лечения АВМ.

**Литература**

1. Дмитриев, А. Ю. Диагностика и хирургическое лечение артериовенозных мальформаций головного мозга в остром периоде кровоизлияния. [Текст]: дис. ... к-та мед. наук/А.Ю.Дмитриев.-Москва,2011.- 151с.
2. Результаты эндоваскулярного лечения церебральных артериовенозных мальформаций с использованием клеевых композиций на основе цианоа­крилата / С. В. Капацевич, Е. В. Кисурин, В. П. Шпакевич // Актуальные про­блемы неврологии и нейрохирургии: сборник научных трудов, выпуск 14 / РНПЦневрологии и нейрохирургии; подред. С.А.Лихачева.-Минск,2011.- С.118-126.
3. Особенности эндоваскулярного лечения церебральных артериовенозных мальформаций с фистулезным компонентом / С. В. Капацевич, Е. В. Кису­рин, А. Ф. Смеянович, А. Л. Танин // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сборник научных трудов, выпуск 15 / РНПЦ неврологии и нейрохирургии; под ред. С. А. Лихачева. - Минск, 2012. - С. 108-115.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериовенозных мальформаций центральной нервной системы // В. А. Парфенов [и др.]. - Москва, 2014.
5. Микрохирургическое лечение артериовенозных мальформаций головно­го мозга в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (опыт последних лет) / Ш. Ш. Элиава [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. - 2012. - Т. 76, № 3. - С. 34-43.
6. Крылов, В. В. Факторы риска хирургического лечения артериовенозных мальформаций головного мозга в сочетании с внутримозговыми гема­томами / В. В. Крылов, А. Ю. Дмитриев // Нейрохирургия. - 2012. - № 3. - С. 26-32.
7. A study on the venous drainage of 150 cerebral arteriovenous malformations as related to haemorrhagic risks and size of the lesion / P. Albert [et al.] // Acta Neurochir. (Wien). - 1990. - Vol. 103(1-2). - P. 30-4.
8. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery / Friedman WA [et al.] // Neurosurgery. - 2003. - Vol. 52. - P. 296-298.
9. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients / P. M. Crawford [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1986. - Vol. 49, N. 1. - P. 1-10.
10. Drake, C. G. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases / C. G. Drake // Clin. Neurosurg. - 1979. - Vol. 26. - 145-208.
11. Cerebral arteriovenous malformations: the value of radiologic parameters in predicting response to radiosurgery / J. F. Meder [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. - 1997. - Vol. 18. - P. 1473-1483.
12. Choi, J. H. Brain arteriovenous malformations in adults / J. H. Choi, J. P. Mohr // Lancet Neurol. - 2005. - Vol. 4. - P. 299-308.
13. Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases / F. Vinuela [et al.] // Neurosurg. - 1991. - Vol. 75. - P. 856-864.
14. Endovascular and microsurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations: Current recommendations / A. Conger [et al.] // Surg. Neurol. Int. - 2015. - Vol. 6. - P. 39.
15. Heros, R. C. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results / R. C. Heros, K. Korosue, P. M. Diebold // Neurosurgery. - 1990. - Vol. 26, N. 4. - P. 570-577.
16. Lawton, M. T. Management of brain arteriovenous malformations / M. T. Lawton, A. A. Abla // Lancet. - 2014. - Vol. 383, N. 9929. - P. 1634-1635.
17. Loh, Y. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations / Y. Loh, G. R. Duckwiler // Clin. J. Neurosurg. - 2010. - Vol. 113, N. 4. - P. 733-741.
18. Luessenhop, A. J. Cerebral arteriovenous malformations. Indications for and results of surgery, and the role of intravascular techniques / A. J. Luessenhop, L. Rosa // J. Neurosurg. - 1984. - Vol. 60. - P. 14-22.
19. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation / A. Hartmann [et al.] // Stroke. - 1998. - Vol. 29, N. 5. - P. 931-934.
20. Elisevich, K. Neuropathology of intracranial arteriovenous malformations following conventional radiation therapy / K. Elisevich // Stereotact. Funct. Neurosurg. - 1994. - Vol. 63. - P. 250-254.
21. Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes / B. L. Hoh [et al.] // Neurosurgery. - 2002. - Vol. 51, N. 2. - P. 303-309.
22. Spetzler, R. F. A proposed grading system for arteriovenous malformations. / R. F. Spetzler, N. A. Martin // J. Neurosurg. - 1986. - Vol. 65. - P. 476-483.
23. Surgical management of large AVM’s by staged embolization and operative excision / R. F. Spetzler [et al] // J. Neurosurg. - 1987. - Vol. 67. - P. 17-28.
24. Treatment of brain arteriovenous malformations with high-flow arteriovenous fistulas: risk and complications associated with endovascular embolization in multimodality treatment / Ichiro Yuki [et al] // J. Neurosurg. - 2010. - Vol. 113. - P. 715-722.

УДК 616.13.002.2-007.64-089.166

Кабиров Д.А., Сидорович Р.Р., Тельцов Г.В., Пархач Л.П., Подвойская Н.Ю. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Kabirov D., Sidorovich R., Teltsov G., Parkhach L., Podvoiskaya N.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Опыт лечения диссекционных артериальных аневризм интракраниальной локализации с использованием эндоваскулярных методов

Treatment Experience in Patients with Intracranial Dissecting Aneurysms Using Endovascular Methods

Резюме

По данным литературы, диссекции магистральных артерий головы и шеи являются причиной острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в 2% случаев и от 10 до 25% - как причина ишемиче­ского инсульта (ИИ) в молодом возрасте [1-5]. Эндоваскулярные методы обла­дают уникальными возможностями для решения сложных нейрососудистых проблем, что в перспективе позволит улучшить нейрохирургическую помощь данной категории пациентов, однако отсутствие в настоящее время единого подхода к лечению этой патологии усложняет принятие решения о тактике лечения таких пациентов. В статье представлен опыт эндоваскулярного лече­ния диссекционных аневризм церебральных артерий с обоснованием крите­риев выбора способа лечения этих пациентов. Установлены высокая эффек­тивность дифференцированного использования эндоваскулярных методов

лечения и отсутствие осложнений у пациентов с диссекционными аневризма­ми интракраниальной локализации.

**Ключевые слова:** расслоение артерий, эндоваскулярное лечение, эмболиза­ция микроспиралями, перенаправление потока.

Abstract

According to the literature, dissections of the main arteries of the head and neck are the cause of acute cerebral circulatory disorders in 2% of cases and from 10 to 25% - as the cause of ischemic stroke at a young age [1-5]. Endovascular methods have unique capabilities for solving complex neurovascular problems, which will improve the neurosurgical care of this category of patients in the future, but currently there is no unified approach to the treatment of this pathology. The article presents the experience of endovascular treatment of dissection aneurysms of the cerebral arteries, the criteria for choosing the method of treatment of these patients. The high efficiency of differentiated use of endovascular treatment methods and the absence of complications in patients with intracranial dissection aneurysms were established.

**Keywords:** arterial dissection, endovascular management, coil embolization, flow diversion.

Введение

Диссекция (dissectio, от лат. dissecare - рассекать) представляет собой раз­рыв (расслоение) интимы артерии с последующим проникновением крови между слоями сосуда через этот разрыв и образованием интрамуральной ге­матомы (ИМГ) или диссекционной аневризмы [6, 7]. ИМГ, приводя к сужению или даже окклюзии сосудистого просвета, вызывает ишемию головного мозга. При последующем надрыве интимы в более дистальном участке образуется двойной (ложный) просвет. Распространение ИМГ в направлении адвентиции приводит к формированию расслаивающей (диссекционной) аневризмы. Дис- секционные аневризмы магистральных артерий головы являются причиной геморрагических инсультов, тромбы, в них образующиеся, - источник эмбо­лии и ишемического инсульта [8-10].

Существуют различные подходы в лечении интракраниальных диссекци- онных аневризм. Некоторые авторы считают возможными консервативную дезагрегантную терапию и контроль магнитно-резонансной томографии че­рез каждые 3 мес., что приводит к положительному клиническому эффекту у большинства пациентов [1, 5-8]. Другие предпочитают активную хирургиче­скую тактику, при этом подходы кардинально отличаются. В случае хирурги­ческого лечения описаны как реконструктивные (эмболизация отделяемыми микроспиралями, использование саморасширяющихся стентов, потокопере­направляющее стентирование), так и деконструктивные вмешательства на це­ребральных артериях - выключение из кровотока с помощью клипирования или отделяемых микроспиралей для профилактики разрыва диссекционных аневризм или продолжения расслоения в интракраниальные артериальные сегменты [11, 12].

**Цель исследования**

Проанализировать возможности эндоваскулярных методов в лечении диссекционных аневризм интракраниальной локализации.

**Материалы и методы**

В РНПЦ неврологии и нейрохирургии в период с 2015 по 2019 г. проопе­рировано 25 пациентов с диссекционными аневризмами интракраниальной локализации (52% женщин, 48% мужчин, средний возраст 42,5 года): у 11 - внутренних сонных артерий (ВСА), у 14 - позвоночных артерий (ПА). По типу клинического течения в 8 (32%) случаях первым проявлением заболевания явился ишемический инсульт, у 5 (20%) пациентов - преходящий неврологи­ческий дефицит, в 5 случаях - субарахноидальное кровоизлияние (САК, 20%), 7 пациентов (28%) - с асимптомным течением диссекции церебральных ар­терий. При выборе тактики и методов эндоваскулярного лечения диссекци- онных аневризм на основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины, результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии, селективной дигитальной церебральной ангиографии оценивали: клиниче­ские проявления, анатомию диссекционной аневризмы, наличие в ней тром­ботических масс, расположение относительно окружающих анатомических структур, технические возможности и риск проведения вмешательства. Ради­кальность выключения аневризм определяли в соответствии с критериями, предложенными J. Raymond и соавт. [13].

**Результаты и обсуждение**

Во всех случаях анатомические особенности диссекционного поражения артерии определяли подход к выбору тактики и метода лечения: эмболизация микроспиралями, потокоперенаправляющее стентирование, эмболизация микроспиралями со стент-ассистенцией. Приводим клинические наблюдения пациентов с диссекционными аневризмами.

**Клиническое наблюдение № 1.** Пациентка С., 44 года, заболела остро: появилась резкая головная боль, отмечалась кратковременная потеря со­знания, рвота. Госпитализирована с клиникой субарахноидального кровоиз­лияния в областную больницу, где выполнена МРТ головного мозга в ангио­режиме: выявлена протяженная диссекция правой ПА с аневризматической трансформацией в V4-сегменте, распространенный выраженный артериаль­ный спазм.

Пациентка переведена в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Ночью от­мечается ухудшение состояния ввиду повторного кровоизлияния: умеренное оглушение (ШКГ - 12 баллов, Hunt-Hess IV), анизокария, выраженная ригид­ность затылочных мышц.

Выполнена селективная церебральная ангиография (ЦАГ), которая под­твердила диссекционную аневризму V4-сегмента правой ПА; аневризма ориентирована медиально, имеет размеры 7x7x6 мм, неправильной фор­мы (рвавшаяся), непосредственно перед аневризмой отходит правая ЗНМА (рис. 1). Также были выявлены милиарные аневризмы других артерий, не тре­бующие хирургического лечения.

Учитывая тяжесть состояния, высокий риск повторных разрывов диссек- ционной аневризмы и ее локализацию, установлены показания к рентген- эндоваскулярному выключению аневризмы посредством ее эмболизации отделяемыми микроспиралями. По мере заполнения полости аневризмы спиралями создаются условия для стаза крови между витками спирали с по­следующим тромбированием аневризмы. В остром периоде кровоизлияния избегали использования стент-ассистенции.

Выполнена операция: установка внутрисосудистых имплантатов - микро­спиралей в мешок диссекционной аневризмы V4-сегмента правой позвоноч­ной артерии. На контрольной ангиографии отмечается выключение аневриз­мы из кровотока: 1-й тип по шкале Raymond - Roy (рис. 2).

В послеоперационном периоде осложнений, нарастания неврологиче­ской симптоматики не выявлено, пациентку перевели для дальнейшего лече­ния в нейрохирургическое отделение областной больницы.

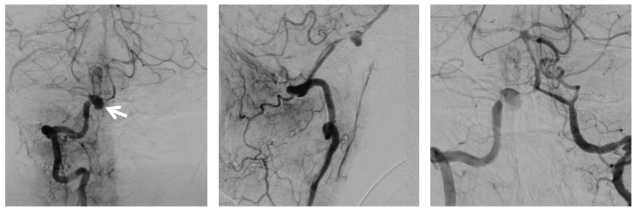


Рис. 1. Интраоперационная ЦАГ вертебробазилярного бассейна пациентки С., до имплантации микроспиралей, прямая и боковая проекции: определяется диссекционная аневризма (стрелка) V4-cerMeHTa правой ПА неправильной формы, перед аневризмой отходит правая ЗНМА



Рис. 2. Контрольная ангиография вертебробазилярного бассейна пациентки С. непосредственно после выключения аневризмы микроспиралями, прямая и боковая проекции: диссекционная аневризма V4-cerMeHTa правой ПА не заполняется

**Клиническое наблюдение № 2.** Пациентка И., 46 лет, длительно наблю­далась у невролога по поводу головой боли по типу гемикрании со сменой стороны, нарушения памяти. МРТ головного мозга выявила мешотчатую анев­ризму интракраниального отдела левой ПА. Госпитализирована в РНПЦ не­врологии и нейрохирургии для определения тактики лечения.

Проведена субтракционная церебральная ангиография, которая подтвер­дила наличие диссекционной аневризмы V4-cerMeHTa левой ПА неправиль­ной формы с тремя дивертикулами размером 5,9х6,5х4,6 мм (высокого риска разрыва). Диаметр приносящего проксимального отрезка ПА 2,9 мм, дисталь­ного до 2,7 мм (рис. 3А).

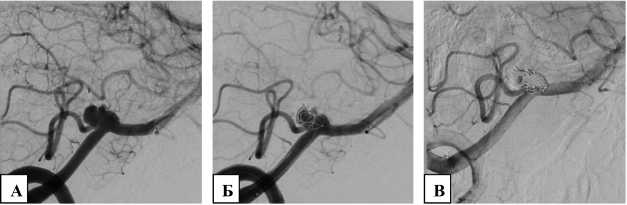


Рис. 3. Интраоперационная ЦАГ, этапы эндоваскулярного вмешательства: А - поздняя артериальная фаза, диссекционная аневризма левой ПА; Б - частичная имплантация стента в проекции аневризмы, установка микроспиралей; В - окончательная установка стента и его дораскрытие

После предоперационной двойной дезагрегантной подготовки по стан­дартной схеме (клопидогрел 75 мг + ацетилсалициловая кислота 75 мг) паци­ентке проведена эмболизация аневризмы со стент-ассистенцией. Такую так­тику эндоваскулярного лечения выбрали для обеспечения стойкого длитель­ного ангиографического результата за счет предотвращения реканализации аневризмы в отдаленный период.

Применена техника установки SemiJailing (полуарест катетера), при кото­рой первым этапом в несущую аневризму артерию позиционируют микро­катетер для доставки стента, затем катетеризируют аневризму, частично им­плантируют стент, устанавливают спирали, после чего дораскрывают стент, ремоделирующий просвет артерии (рис. 3Б, В). Основное назначение протек­ционного стента - создание металлического каркаса, поддерживающего спи­рали в мешке аневризмы. Однако, кроме механической поддержки спиралей, стенты изменяют поток крови в аневризме, что усиливает процессы тромбо- образования, и создают дополнительные условия для покрытия эндотелием дефекта артерии.

По данным контрольной ангиографии, отмечается тотальная эмболизация диссекционной аневризмы микроспиралями, кровоток по сосудам дисталь­нее и проксимальнее аневризмы не нарушен, стент полностью раскрыт на всем протяжении (Raymond - Roy класс I).

Повторный контроль был проведен через 1,5 года после эндоваскулярно­го вмешательства. На сериях ангиограмм: аневризма не заполняется, 1-й тип по шкале Raymond - Roy (рис. 4).

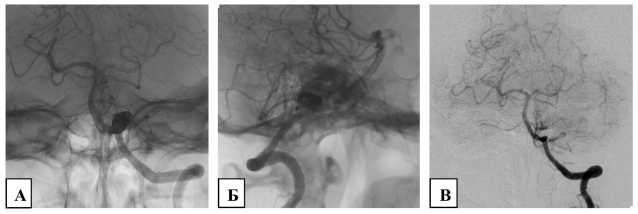


Рис. 4. Интраоперационный флюороскопический снимок, прямая

и боковая проекции: определяются тени спиралей в аневризме, контуры самораскрывающегося стента LVIS на уровне диссекционного поражения в левой ПА (А, Б). Контрольная церебральная ангиография: левая ПА проходима на всем протяжении без стенозов и нарушения контура, диссекционная аневризма выключена субтотально (В)

**Клиническое наблюдение № 3.** Пациентка Л., 1962 года рождения, об­ратилась к неврологам с жалобами на головную боль давящего характера в лобно-височных областях, гул и звон в голове, тошноту, рвоту. При МР- исследовании выявлена аневризма левой ПА. Пациентка госпитализирована в нейрохирургическое отделение. Проведена субтракционная церебраль­ная ангиография, которая подтвердила наличие диссекционной аневризмы 8,5х6,5 мм в V4-cerMeHTe левой ПА с наличием дивертикула (рис. 5). Также определялась деформация правой ПА в области V2-V3-сегментов со стенози­рованием в месте перехода V3-сегмента в V4-сегмент.



Рис. 5. Интраоперационная ЦАГ вертебробазилярного бассейна пациентки Л., до потокоперенаправляющего стентирования, прямая и боковая проекции: определяется диссекционная аневризма V4-cerMeHTa левой ПА 8,5х6,5 мм с наличием дивертикула. Диаметр приносящего проксимального отрезка ПА 3,6 мм, дистального до 3,25 мм. ЗНМА отходит от пришеечной части аневризмы

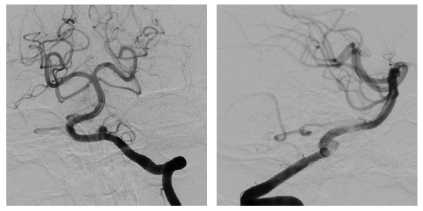


Рис. 6. Контрольная ангиография из левой ПА пациентки Л. через 6 мес., прямая и боковая проекции: аневризма V4-cегмента левой ПА, 3,7х3,6 мм, ЗНМА заполняется, стент полностью раскрыт, сохраняется остаточное пришеечное заполнение

Принято решение об эндоваскулярной реконструкции левой позвоноч­ной артерии посредством установки потокового стента в проекции шейки диссекционной аневризмы. Пациентке назначена двойная дезагрегантная те­рапия с последующим лабораторным контролем чувствительности.

Перенаправление потока крови в просвете сосуда приводит к стагнации и стазу крови в аневризме, что позволяет снизить кровоток в мешке аневризмы и создает условия для тромбоза и последующей резорбции аневризмы, при этом сохраняются ветви артерий и перфоранты.

Произведена установка внутрисосудистого имплантата - потокового стен­та Silk в левую ПА в проекции шейки аневризмы. При проведении контроль­ной ангиографии отмечается задержка контраста в мешке аневризмы, крово­ток по сосудам дистальнее и проксимальнее аневризмы не нарушен, ЗНМА заполняется, стент полностью раскрыт (рис. 6).

Пациентка выписана из стационара на пятые сутки после операции в удов­летворительном состоянии с рекомендациями продолжить двойную дезагре- гантную терапию и явиться на контроль через 6 месяцев.

**Заключение**

Лечение диссекционных аневризм магистральных артерий головы тре­бует индивидуального подхода с учетом их локализации, анатомических особенностей строения диссекционной аневризмы, наличия в ней тромботи­ческих масс, расположения относительно окружающих анатомических струк­тур и вовлечения в процесс отходящих функционально значимых артерий, технических возможностей и рисков проведения вмешательства. Ранняя вос­становительная операция с визуальным контролем состояния сосудистого русла - одно из важнейших условий получения удовлетворительных резуль­татов восстановления перфузии головного мозга и регресса неврологиче­ской симптоматики.

**Вывод**

Эндоваскулярная реконструкция церебральных артерий с использовани­ем различных внутрисосудистых имплантатов при диссекционных аневриз­мах позволяет достичь хороших результатов хирургического лечения с на­несением минимальной хирургической травмы. Современный арсенал эндо­васкулярных нейрохирургических методов позволяет выбрать оптимальный способ лечения диссекционных аневризм интракраниальной локализации.

**Литература**

1. Диссекция брахиоцефальных артерий как одна из причин цереброваску­лярных событий в молодом возрасте. Литературный обзор и клиническое наблюдение / Н. В. Корно [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2017. - № 11 (часть 1). - С. 57-62.
2. Robertson, J. Cervical Artery Dissections: a review / J. Robertson, A. Koyfman //

Emergency Medicine. - 2016. - №51. - P. 508-518.

1. Добрынина, Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л. А. Добры­нина, Л. А. Калашникова, Л. Н. Павлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2011. - №3. - С. 4-8.
2. Случаи спонтанной диссекции брахиоцефальных артерий / Н. В. Шулешова [и др.] // Неврологический журнал. - №1. - 2014. - С. 25-31.
3. Тихомиров, Г. В. Диссекция задней нижней мозжечковой артерии как при­чина ишемического инсульта: клиническое наблюдение / Г. В. Тихомиров, В. Н. Григорьева // Практическая медицина. - 2017. - №1 (том 1). - С. 169-172.
4. Барабанова, Э. В. Роль диссекции сонных и позвоночных артерий в раз­витии цереброваскулярных нарушений (обзор литературы и клиническое наблюдение) / Э. В. Барабанова, Е. Н. Пономарёва, И. В. Булаев // Медицин­ские новости. - 2008. - №1. - С. 19-22.
5. Калашникова, Л. А. Диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий: клиника, диагностика, лечение / Л. А. Калашникова // Неврология, нейроп­сихиатрия, психосоматика. - 2013. - №2. - С. 40-45.
6. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection / S. Debette [et al.] // The Lancet Neurology. - 2015. - Vol. 14. - P. 640-654.
7. Schievink, W. I. Etiology of cervical artery dissections: the writing is in the wall / W. I. Schievink, S. Debette // Neurology. - 2011. - №.76. - P. 1452-1453.
8. Isolated Posterior Inferior Cerebellar Artery Dissection as a Cause of Ischemic Stroke: Clinical Features and Prognosis / J. Kobayashi [et al.] // Cerebrovascular Diseases. - 2015. - № 40. - P. 215-221.
9. Mazza A., Zamboni S. Internal carotid artery fibromuscular dysplasia in arterial hypertension: management in clinical practice / A. Mazza, S. Zamboni // Blood Press. - 2008. - Vol. 17 (5-6). - P. 274-277.
10. Manninen H., Koivisto T. Dissecting aneurysms of all four cervicocranial arteries in fibromuscular dysplasia: treatment with self-expanding endovascular stents, coil embolization, and surgical ligation / H. Manninen, T. Koivisto // Am. J. Neuroradiol. - 1997. - Vol. 18 (7). - P. 1216-1220.
11. Jamie L., Charles A. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials: A Literature Review and Synthesis / L. Jamie, A. Charles // Stroke. - 2007. - №38. - Р. 1091-1096.

УДК 612.858-616-072.7

Марьенко И.П., Лихачев С.А., Глеб О.В.

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

Maryenko I., Likhachev S., Hleb V.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Вестибулярная дисфункция при мигрени: нейрофизиологические паттерны

Vestibular Dysfunction in Migraine: Neurophysiological Patterns

Резюме

**Введение.** Отмечено, сочетание мигрени и головокружения встречается статистически достоверно чаще. У пациентов с мигренью встречается систем­ное головокружение, а также достаточно часто пациенты предъявляют жало­бы и на несистемное головокружение. На сегодняшний день нет каких-либо представлений о патофизиологической сути взаимосвязи между мигренью и вестибулярной дисфункцией, что обуславливает и отсутствие адекватных под­ходов к лечению головокружения у пациентов с мигренью.

**Цель.** Установить нейрофизиологические паттерны вестибулярной дисфунк­ции, ассоциированной с мигренью, на основе корреляционных связей па­раметров провокационного нистагма и ВВМП с оценкой чувствительности и специфичности.

**Материалы и методы.** Проведен корреляционный анализ Спирмена наибо­лее значимых показателей провокационного нистагма и показателей ВВМП у 32 пациентов с головокружением при мигрени.

**Результаты.** Между показателями ВВМП, показателями провокационного нистагма установлены значимые физиологические закономерности, под­тверждающие вовлечение звеньев нистагмического и саккуло-цервикаль- ного рефлексов в патогенез мигрени. Выявленные изменения ВВМП в форме удлинения латентного периода пика N1 при неизмененном периоде пика Р1, статистически значимой ВА по латентности N1 и Р1, увеличение суммарной амплитудой P1-N1 и их корреляционная связь с амплитудой быстрой фазы, скоростью быстрой фазы, длительностью медленной фазы провокационного нистагма, индуцированного пробой де Клейна, латентностью и амплитудой быстрой фазы провокационного нистагма, индуцированного пробой Дикса - Холлпайка и ГВ, являются объективными признаками вовлечения централь­ных вестибулярных путей и периферических отделов вестибулярной системы в патогенез мигрени с развитием дисфункции.

**Выводы.** Комплексная оценка состояния вестибулярной функции с исполь­зованием вестибулометрии с функциональными тестами и ВВПМ с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют получить значимые ней­рофизиологические дифференциальные признаки, отражающие изменения функционального состояния как периферических, так и центральных отделов вестибулярного анализатора при мигрени.

**Ключевые слова:** мигрень, головокружение, нистагм, вестибулярные вы­званные миогенные потенциалы.

Abstract

**Introduction.** It was noted that the combination of migraine and dizziness occurs statistically significantly more often. Vestibular dizziness occurs in patients with migraine, and quite a few patients also complain of non-systemic dizziness. There is no understanding of the pathophysiological nature of the relationship between migraine and vestibular dysfunction today, which also determines the lack of adequate approaches to the treatment of vertigo in patients with migraine.

**Aim.** Establish neurophysiological patterns of vestibular dysfunction associated with migraine based on correlations between the parameters of provocative nystagmus and vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) with an assessment of sensitivity and specificity.

**Materials and methods.** Spearman’s correlation analysis of the most significant indicators of provocative nystagmus and VEMP indicators in 32 migraine patients with dizziness was carried out.

**Results.** Significant physiological regularities between the parameters of VEMP and the indicators of provocative nystagmus were established, which confirms the involvement of the links of the nystagmic reflex and sacculo-cervical reflexes in the pathogenesis of migraine. The revealed changes in VEMP in the form of an extension of the latent period of the N1 peak with an unchanged period of the P1 peak, statistically significant vestibular asymmetry (VA) in the latencies of N1 and P1, an increase in the total amplitude of P1-N1 and their correlation dependence on the amplitude of the fast phase, the speed of the fast phase, the duration of the slow phase of provocative nystagmus, induced by De Klein test, latency and amplitude of the rapid phase of provocative nystagmus induced by Dix - Hallpike test and HV are objective signs of the involvement of the central vestibular tract and peripheral parts of the vestibular system in the pathogenesis of migraine with the development of dysfunction.

**Conclusions.** A comprehensive assessment of the state of the vestibular function using vestibulometry with functional tests and VEPM with high sensitivity and specificity makes it possible to obtain significant neurophysiological differential signs reflecting changes in the functional state of both peripheral and central parts of the vestibular analyzer during migraine.

**Keywords:** migraine, vertigo, vestibular dysfunction, vestibular evoked myogenic potentials (VEPM).

Введение

Головокружение объединяет в себе группу синдромов с различными про­явлениями и различной этиологией [1]. Среди причин головокружения могут быть как заболевания вестибулярного аппарата, острые нарушения мозго­вого кровообращения, дегенеративные заболевания нервной системы, со­матические заболевания, а также мигрень. Головная боль и головокружение являются одними из самых распространенных жалоб, предъявляемых паци­ентами врачам многих специальностей. Отмечено, что сочетание мигрени и головокружения встречается статистически достоверно чаще. По некоторым данным, около 16% взрослого населения страдают мигренью, а распростра­ненность головокружения составляет 23% в общей популяции [2]. Сочета­ние мигрени и головокружения в общей популяции может составлять от 3% до 4%, а частота встречаемости вестибулярной мигрени, по некоторым дан­ным, около 1% в общей популяции. Это позволило сформулировать понятие о мигрень-ассоциированном головокружении, или о вестибулярной мигрени [3-5]. Международное общество головной боли и Общество Барани совмест­но разработали диагностические критерии для вестибулярной мигрени, кото­рые были утверждены и с 2013 г. внесены в МКГБ-3 бета-версию [3]. Следует отметить, что классификация основана на клинических и анамнестических критериях и включает наличие у пациента системного головокружения и от­сутствие таких неспецифических проявлений, как чувство дурноты, слабости, «легкости в голове» или, например, приближающейся потери сознания. При этом достаточно часто с системным головокружением пациенты с мигренью предъявляют жалобы и на несистемное головокружение, причины которого остаются малоизученными. Кроме того, на сегодняшний день нет каких-либо представлений о патофизиологической сути взаимосвязи между мигренью и вестибулярной дисфункцией, что обуславливает и отсутствие адекватных под­ходов к лечению головокружения у пациентов с мигренью [6-8].

**Цель исследования**

Установить нейрофизиологические паттерны вестибулярной дисфункции, ассоциированной с мигренью, на основе корреляционных связей параметров провокационного нистагма и ВВМП с оценкой чувствительности и специфич­ности.

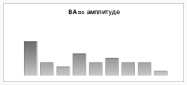
Материалы и методы

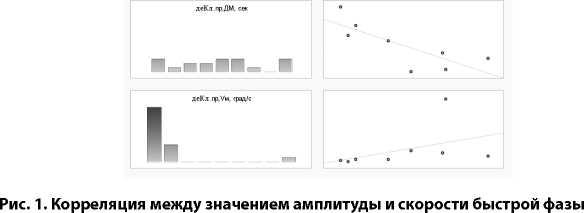
Регистрация спонтанного и индуцированного нистагма проводилась ме­тодом электронистагмографии на аппаратно-программном комплексе «Элек- тронистагмограф» (НПФ «Статокин», Москва, Россия). Методика ЭНГ основана на регистрации колебаний корнеоретинального потенциала, возникающего во время нистагмических движений глазных яблок [9]. Исследование вестибу- лоцервикальных реакций (саккуло-цервикального рефлекса и функции ниж­него вестибулярного нерва) проводилось с использованием метода ВВМП на аппарате модуля EP 25 фирмы InterAcoustics (Дания). ВВМП - поверхностная миограмма, регистрируемая с грудино-ключично-сосцевидных мышц в ответ на щелчковую стимуляцию. ВВМП реализуются посредством саккуло-церви- кального рефлекса [10, 11]. Проведен корреляционный анализ Спирмена наи­более значимых показателей провокационного нистагма и показателей ВВМП у 32 пациентов с головокружением при мигрени.

**Результаты**

Найдена обратная сильная зависимость между показателями провокаци­онного нистагма, индуцированного пробой де Клейна: амплитудой быстрой фазы и суммарной амплитудой P1-N1, rs=-0,738, p=0,037, между скоростью бы­строй фазы и суммарной амплитудой P1-N1, rs=-0,714, p=0,047, сильная пря­мая зависимость скорости быстрой фазы и КВА по амплитуде P1-N1, rs=0,809, p=0,015, длительности медленной фазы провокационного нистагма и КВА по латентности Р1, rs=0,738, p=0,036, статистически значима. Следовательно, чем

Correlations (СНИ\_база\_МИГРЕНЬ\_коррел\_ВВМП\_СНИ 117V\*136c)





провокационного нистагма, индуцированного пробой де Клейна, и амплитудой P1-N1 ВММП у пациентов с рецидивирующим головокружением при мигрени

Correlations (СНИ\_база\_МИГРЕНЬ\_коррел\_ВВМП\_СНИ 117v\*136c)

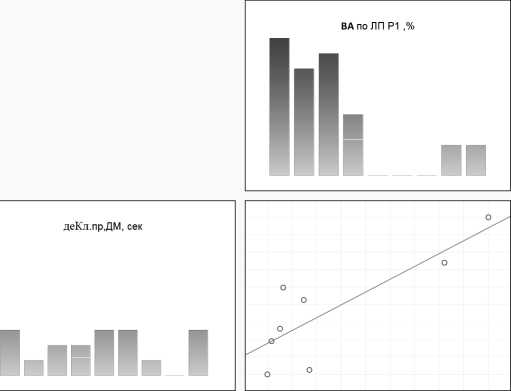


Рис. 2. Корреляция между значением длительности медленной фазы провокационного нистагма, индуцированного пробой де Клейна, и КВА по латентности P1 ВММП у пациентов с рецидивирующим головокружением при мигрени

ниже были амплитуда и скорость быстрой фазы провокационного нистагма, индуцированного пробой де Клейна, тем выше были показатели амплитуды интервала P1-N1 (рис. 1), чем выше была скорость быстрой фазы провокаци­онного нистагма, индуцированного пробой де Клейна, тем выше был КВА по амплитуде P1-N1, чем выше была длительность медленной фазы провокаци­онного нистагма, тем выше были показатели КВА по латентности Р1 (рис. 2).

Между латентным периодом провокационного нистагма, индуцированно­го пробой Дикса - Холлпайка, и амплитудой P1-N1 установлена прямая зави­симость средней силы rs=0,542, р=0,045, статистически значима, прямая зави­симость средней силы между амплитудой быстрой фазы и латентным перио­дом P1, rs=0,565, р=0,009, и латентным периодом N1, с одноименной стороны rs=0,506, р=0,005, статистически значима, прямая зависимость средней силы между латентным периодом и длительностью межпикового интервала P1-N1, rs=0,509, р=0,022, между скоростью быстрой фазы и длительностью межпико­вого интервала P1-N1, статистически значима (рис. 3).

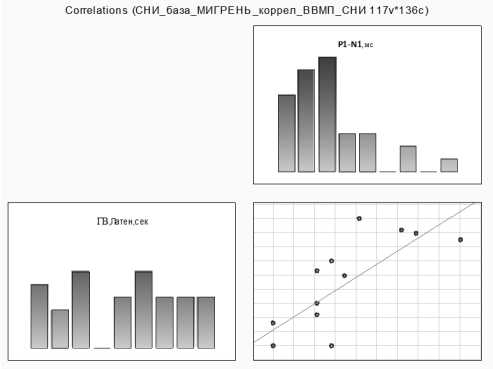


Рис. 3. Корреляция между значением скорости медленной фазы

и латентным периодом провокационного нистагма, индуцированного пробой

Дикса - Холлпайка, и межпикового интервала P1-N1 ВММП у пациентов с рецидивирующим головокружением при мигрени

Между латентным периодом провокационного нистагма, индуцированно­го пробой ГВ, и межпиковым интервалом P1-N1 установлена прямая зависи­мость средней силы rs=0,658, р=0,014, статистически значима, обратная зави­симость средней силы между скоростью быстрой фазы и латентным периодом N1, rs=-0,556, р=0,047, статистически значима (рис. 4, 5).

В группе пациентов с рецидивирующим головокружением при мигрени для остальных показателей провокационного нистагма значения корреляции находятся в зоне нечувствительности, р>0,05.

Таким образом, с помощью проведенного корреляционного анализа с целю определения связей между показателями ВВМП, показателями прово­кационного нистагма установлены значимые физиологические закономерно­сти, подтверждающие вовлечение звеньев нистагмического рефлекса и сак- куло-цервикального рефлексов в патогенез мигрени.

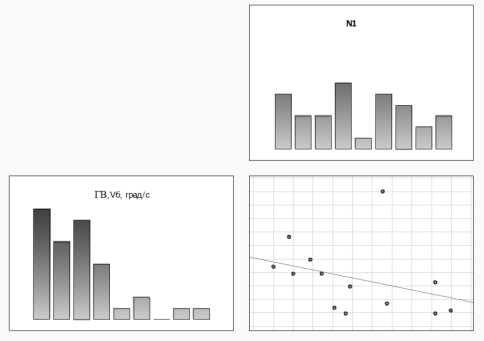
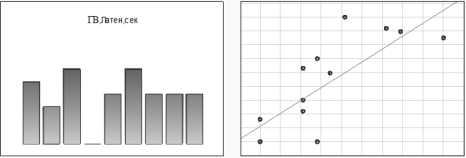
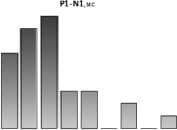
Для проверки диагностической эффективности исследования показате­лей ВВМП и провокационного нистагма у пациентов с признаками латентной ВД при мигрени по данным вестибулометрии с функциональными тестами был проведен ROC-анализ, включающий построение ROC-кривой и расчет ка­чества диагностической модели - AUC. В ходе ROC-анализа лучший результат

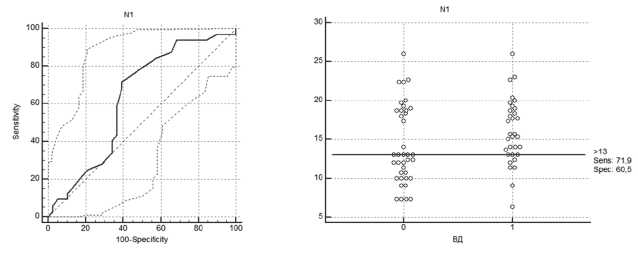
Correlations (СНИ\_база\_МИГРЕНЬ\_коррел\_ВВМП\_СНИ 117v4 36c)

Рис. 4. Корреляция между значением латентного периода провокационного нистагма, индуцированного пробой гипервентиляции, и межпикового интервала P1-N1 ВММП у пациентов с рецидивирующим головокружением при мигрени

Correlations (СНИ\_база\_ШГРЕНЬ\_коррел\_ВВИ1\_СНИ 117v\*136c)

Рис. 5. Корреляция между значением скорости быстрой фазы провокационного нистагма, индуцированного пробой ГВ, и латентным периодом N1 ВММП у пациентов с рецидивирующим головокружением при мигрени





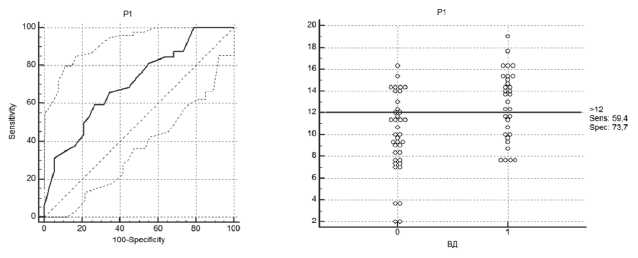
А

Б

Рис. 6. ROC-кривая (А) и оптимальный порог (Б) латентного периода N1 у пациентов с ВД при мигрени

среди показателей ВВМП был получен для латентного периода N1, латентного периода P1 (рис. 6, 7).

Анализ ROC-кривой, представленной на рис. 6, продемонстрировал, что оптимальный порог латентного периода N1 у пациентов с ВД при мигрени со­ставляет более 13,0 мс, AUC - 0,629 (95% ДИ 0,505-0,741), что является удов­летворительным классификатором качества исследуемой диагностической



АБ

Рис. 7. ROC-кривая (А) и оптимальный порог (Б) латентного периода P1 у пациентов с ВД при мигрени

модели (стандартная ошибка (a) - 0,059, р<0,001), чувствительность 71,9, специ­фичность 60,53. Основные операционные характеристики диагностической модели с точкой отсечения более 13,0 мс представлены в табл. 1.

Анализ ROC-кривой, представленной на рис. 7, продемонстрировал, что оптимальный порог латентного периода Р1 у пациентов с ВД при мигрени со­ставляет более 12,0 мс, AUC - 0,707 (95% ДИ 0,586-0,810), что является хоро­шим классификатором качества исследуемой диагностической модели (стан­дартная ошибка (a) - 0,008, р<0,001), чувствительность 59,4, специфичность 73,70. Основные операционные характеристики диагностической модели с точкой отсечения более 12,0 мс представлены в табл. 1.

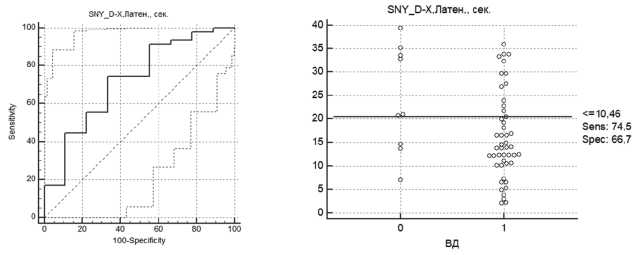
**Таблица 1**

**Результаты ROC-анализа количественных показателей ВВМП у пациентов с признаками латентной ВД при мигрени**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели спонтанного нистагма** | **Латентный период N1, мс** | **Латентный период P1, мс** |
| Площадь под кривой (AUC) | 0,629 | 0,07 |
| Стандартная ошибка (SE) | 0,059 | 0,008 |
| Точка отсечения | <13 | >12 |
| Чувствительность  (95% доверительный интервал) | 71,9 | 59,4 |
| Специфичность  (95% доверительный интервал) | 60,53 | 73,70 |
| Отношение правдоподобия (положи­тельное) | 1,82 | 2,26 |
| Отношение правдоподобия (отрица­тельное) | 0,46 | 0,05 |
| Статистическая значимость (р) | <0,001 | <0,001 |

В ходе ROC-анализа лучший результат среди показателей провокационно­го нистагма, индуцированного пробой Дикса - Холлпайка, был получен для латентного периода и частоты (рис. 8).

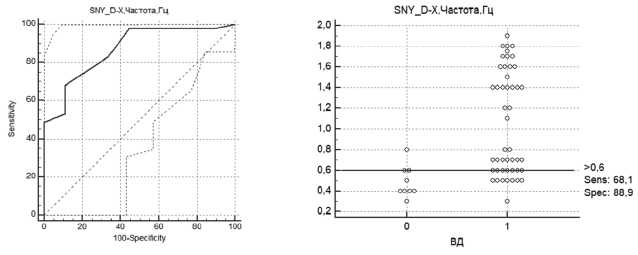
Анализ ROC-кривой, представленной на рис. 8, продемонстрировал, что оптимальный порог латентного провокационного нистагма при пробе Дикса - Холлпайка у пациентов с ВД при мигрени составляет <10,46 с, AUC - 0,721 (95% ДИ 0,585-0,833), что является хорошим классификатором качества ис­следуемой диагностической модели (стандартная ошибка (a) - 0,003, р<0,001), чувствительность 74,5%, специфичность 66,70%. Основные операционные характеристики диагностической модели с точкой отсечения менее 10,46 с представлены в табл. 2.



АБ

Рис. 8. ROC-кривая (А) и оптимальный порог (Б) латентного периода провокационного нистагма, индуцированного пробой Дикса - Холлпайка, у пациентов с ВД при мигрени

Анализ ROC-кривой, представленной на рис. 9, продемонстрировал, что оптимальный порог частоты провокационного нистагма при пробе Дикса - Холлпайка у пациентов с ВД при мигрени составляет >0,6 Гц, AUC - 0,870 (95% ДИ 0,753-0,945), что является отличным классификатором качества иссле­дуемой диагностической модели (стандартная ошибка (a) - 0,0001, р<0,001),



АБ

Рис. 9. ROC-кривая (А) и оптимальный порог (Б) частоты провокационного нистагма, индуцированного пробой Дикса - Холлпайка, у пациентов с ВД при мигрени

чувствительность 68,1%, специфичность 88,9%. Основные операционные ха­рактеристики диагностической модели с точкой отсечения менее 0,6 Гц пред­ставлены в табл. 2.

**Таблица 2**

**Результаты ROC-анализа количественных показателей провокационного нистагма у пациентов с признаками латентной ВД при мигрени**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели спонтанного нистагма** | **Латентный период (с) нистагма при пробе Дикса - Холлпайка** | **Частота (Гц) нистагма при пробе Дикса - Холлпайка** | **СБФ (°/с) нистагма при ГВ** | **Латент­ный пе­риод (с) нистагма при ГВ** | **Латентный период (с) нистагма при пробе де Клейна** |
| Площадь под кривой (AUC) | 0,629 | 0,870 | 0,701 | 0,700 | 0,705 |
| Стандартная ошибка (SE) | 0,003 | 0,0001 | 0,014 | 0,029 | 0,103 |
| Точка отсечения | <10,46 | >0,6 | >19,4 | <32,34 | >4,94 |
| Чувствитель­ность  (95% доверитель­ный интервал) | 74,6 | 68,1 | 63,89 | 72,2 | 60,0 |
| Специфичность (95% довери­тельный интервал) | 66,7 | 88,9 | 84,62 | 76,9 | 81,2 |
| Отношение правдоподобия (положительное) | 1,38 | 6,13 | 0,98 | 2,35 | 3,30 |
| Отношение правдоподобия (отрицательное) | 0,63 | 0,65 | 1,0 | 0,40 | 0,49 |
| Статистическая значимость (р) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

В ходе ROC-анализа лучший результат среди показателей провокационно­го нистагма, индуцированного пробой ГВ, был получен для скорости быстрой фазы и латентного периода (рис. 10-12).

Анализ ROC-кривой, представленной на рис. 10, продемонстрировал, что оптимальный порог СБФ провокационного нистагма при пробе ГВ у пациентов с ВД при мигрени составляет >19,4 °/с, AUC - 0,701 (95% ДИ 0,553-0,823), что является хорошим классификатором качества исследуемой диагностической модели (стандартная ошибка (a) - 0,014, р<0,001), чувствительность 63,89%,

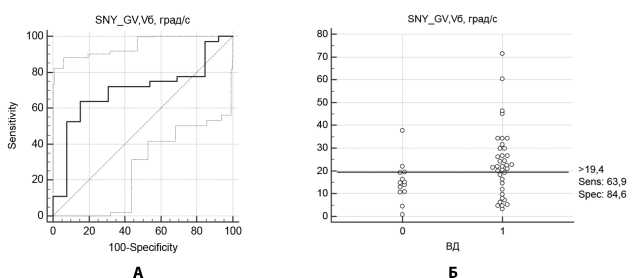


Рис. 10. ROC-кривая (А) и оптимальный порог (Б) СБФ провокационного нистагма, индуцированного пробой ГВ, у пациентов с ВД при мигрени

специфичность 84,62%. Основные операционные характеристики диагности­ческой модели с точкой отсечения менее 19,4°/с представлены в табл. 2.

Анализ ROC-кривой, представленной на рис. 11, продемонстрировал, что оптимальный порог латентного периода провокационного нистагма при про­бе ГВ у пациентов с ВД при мигрени составляет <32,34 с, AUC - 0,700 (95% ДИ 0,540-0,813), что является хорошим классификатором качества исследуемой

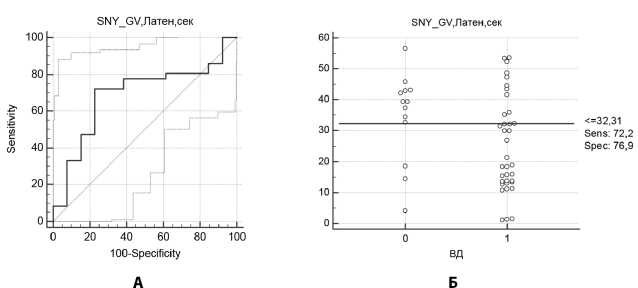


Рис. 11. ROC-кривая (А) и оптимальный порог (Б) латентного периода провокационного нистагма, индуцированного пробой ГВ, у пациентов с ВД при мигрени

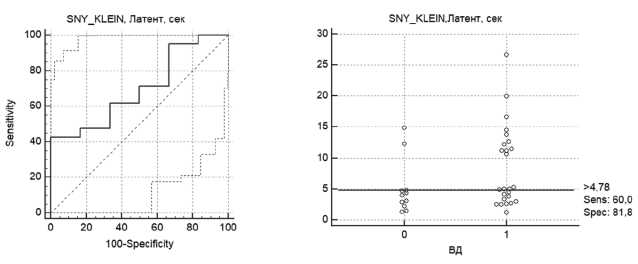


Рис. 12. ROC-кривая (А) и оптимальный порог (Б) латентного периода провокационного нистагма, индуцированного пробой де Клейна, у пациентов с ВД при мигрени

диагностической модели (стандартная ошибка (a) - 0,029, р<0,001), чувстви­тельность 72,2%, специфичность 76,9%. Основные операционные характери­стики диагностической модели с точкой отсечения менее 32,34 с представле­ны в табл. 2.

Анализ ROC-кривой, представленной на рис. 12, продемонстрировал, что оптимальный порог латентного провокационного нистагма при пробе де Клейна у пациентов с ВД при мигрени составляет >4,78 с, AUC - 0,705 (95% ДИ 0,589-0,813), что является хорошим классификатором качества исследуемой диагностической модели (стандартная ошибка (a) - 0,103, р<0,001), чувстви­тельность 60,0%, специфичность 81,84%. Основные операционные характери­стики диагностической модели с точкой отсечения более 4,78 с представлены в табл. 2.

**Заключение**

Регистрация у пациентов с мигренью провокационного нистагма при про­ведении теста де Клейна с латентным периодом более 4,78 с (чувствительность 60,0% и специфичность 81,84%), регистрация провокационного нистагма при пробе ГВ с латентным периодом менее 32,34 с (чувствительность 72,2%, специ­фичность 76,9%), СБФ более 19,4 °/с (чувствительность 63,89%, специфичность 84,62%), а также провокационного нистагма при проведении пробы Дикса - Холлпайка с латентностью менее 10,46 с (чувствительность 74,5%, специфич­ность 66,70%) и частотой более 0,6 Гц (чувствительность 68,1%, специфич­ность 88,9%) позволяют объективизировать латентную ВД, ассоциированную у пациентов с мигренью и рецидивирующим головокружением в анамнезе.

Выявление таких параметров ВВМП, как удлинение латентного периода P1 более 12,0 мс с чувствительностью 59,4% и специфичностью 73,70%, увеличе­ние латентного периода N1 >13 мс с чувствительностью 71,90% и специфично­стью 60,53% соответственно, характеризует вовлечение вестибулоспинально­го тракта в патогенез ВД при мигрени.

Установленные изменения вестибулоспинального проведения, характери­зующиеся удлинением латентного периода пика N1 при неизмененном пери­оде пика Р1, статистически значимой ВА по латентности N1 и Р1, увеличением суммарной амплитуды P1-N1 и их корреляционная зависимость от амплитуды быстрой фазы, скорости быстрой фазы, длительности медленной фазы про­вокационного нистагма, индуцированного пробой де Клейна, латентности и амплитуды быстрой фазы провокационного нистагма, индуцированного про­бой Дикса - Холлпайка и ГВ, являются объективным признаком вовлечения центральных вестибулярных путей и периферических отделов ВС в патогенез мигрени с развитием дисфункции.

Выявленные корреляционные связи показателей таких диагностиче­ских методов оценки вестибулярной функции, как вестибулометрия с функ­циональными тестами и ВВМП, позволили установить следующие диффе­ренциальные критерии ВД, ассоциированной с мигренью в период субком­пенсации.

Таким образом, по нашим данным, при ВД, ассоциированной с мигренью, в период субкомпенсации выявляются паттерны изменения ВВМП, провокаци­онного нистагма, характерные для процесса сенситизации отолитовой систе­мы, нейронов ПУН и дисфункции проводящих вестибулоспинальных путей как одного из ведущих патофизиологических механизмов мигрени.

Комплексная оценка состояния вестибулярной функции с использо­ванием вестибулометрии с функциональными тестами и ВВПМ с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют получить значимые ней­рофизиологические дифференциальные признаки, отражающие изменения функционального состояния как периферических, так и центральных отде­лов вестибулярного анализатора при мигрени, что позволит использовать их в практике доказательной медицины для своевременной диагностики ВД, ассоциированной с мигренью. На основании собственного клинического опыта и с учетом международных рекомендаций оценки спонтанного и про­вокационного нистагма разработан алгоритм диагностики ВД при мигрени с учетом доли выявления провокационного нистагма и его количественных показателей (Инструкция по применению «Метод определения субклиниче­ских проявлений вестибулярной дисфункции при мигрени» № 129-1217 от 22.12.2017 г.) [12].

Литература

1. Диагностика и лечение головокружения в амбулаторной практике / Л. М. Антоненко, Н. В. Бестужева, В. А. Парфенов // Врач. - 2012. - №12. - С. 18-21.
2. Lempert, T. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine / T. Lempert, H. Neuhauser // J. Neurol. - 2009. - Vol.256, N.3. - P. 333-338.
3. Международная классификация головной боли (МКГБ-III, бета-версия, 2013).
4. Замерград М.В. Возрастные аспекты диагностики и лечения головокруже­ния / М. В. Замерград // Автореф. дисс. доктора мед. наук. - М, 2015 г.
5. Kelman, L., Nanis, D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms / L. Kelman, D. Nanis // Cephalalgia. - 2006. - Vol. 26. - P. 548-553.
6. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients / Y. H. Cha [et al.] // Cephalalgia. - 2009. - Vol. 29. - Р. 550-55.
7. Vestibular migraine validity of clinical diagnostic criteria at long-term follow-up / A. Radtke [et al.] // J. Vestib. Res. - 2010. - Vol. 20. - Р. 207-08.
8. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo / H. Neuhauser [et al.] // Neurology. - 2001. - Vol. 56. - P. 436-441.
9. Склют, И. А. Нистагм / И. А. Склют, С. Г. Цемахов. - Минск: Высш. школа, 1990. - 92 с.
10. Buttner, U., Buttner-Ennever, J. Present conspectus of oculomotor organization / U. Buttner, J. Buttner-Ennever // Neuroanatomy of the oculomotor system. - 1988. - P. 3-23
11. Лихачев, С. А., Тарасевич, Н. М. Вызванные вестибулярные миогенные потенциалы. Диагностика некоторых заболеваний нервной системы / С.А. Лихачев, Н.М. Тарасевич // LAP LAMBERT Academic Publishing. - 2011. - C. 138.
12. Метод определения субклинических проявлений вестибулярной дисфунк­ции при мигрени № 129-1217 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь : 22.12. 2017 / И. П. Марьенко, С. А. Лихачев, И. В. Плешко, С. М. Ровбуть, М. П. Можейко. - Минск, 2017 - 10 с.

УДК 616.8-009.23-07

Ващилин В.В., Лихачев С.А.

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

Vashchylin V., Likhachev S.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Диагностика синдрома беспокойных ног с использованием анкетированного опроса

Diagnosis of Restless Legs Syndrome Using a Questionnaire Survey

**Резюме**

Эпидемиологические исследования синдрома беспокойных ног требуют наличия хорошо проверенной, заполняемой пациентом диагностической анкеты с высокой специфичностью для обеспечения достаточной положи­тельной прогностической ценности. Диагностический опросник Кембриджа- Хопкинса для СБН (CH-RLSq) включает элементы, охватывающие основные диагностические критерии СБН и обеспечивает базовую дифференциальную диагностику. Русскоязычный вариант опросника Кембриджа-Хопкинса для СБН у пациентов с неврологической патологией продемонстрировал чувстви­тельность и специфичность 82,1% и 96,7% соответственно. Положительная прогностическая ценность в данной выборке составила 85,1%.

**Ключевые слова:** синдром беспокойных ног, диагностика СБН, анкета.

**Abstract**

Epidemiological studies of restless legs syndrome require a well-tested and completed patient diagnostic questionnaire with a specificity high enough to provide a reasonable positive predictive value. The Cambridge-Hopkins Diagnostic Questionnaire for RLS (CH-RLSq) includes elements covering the basic diagnostic functions of RLS and provides basic differential diagnosis. The Russian-language version of the Cambridge-Hopkins questionnaire for RLS (CH-RLSq) in a group of patients with neurological pathology demonstrated sensitivity and specificity 87.2% and 94.4%, respectively. The positive predictive values in this sample were 85.1%.

**Keywords:** restless legs syndrome, RLS diagnosis, questionnaire.

Введение

Диагноз синдрома беспокойных ног (СБН) основан исключительно на кли­нических анамнестических данных, демонстрирующих наличие всех четырех основных диагностических критериев: непреодолимая потребность совер­шать движение конечностями (ногами), возникающая в состоянии покоя, уси­ливающаяся вечером или ночью, и значительное облегчение симптомов при движениях [1].

СБН может иметь широкий диапазон степени тяжести от периодически возникающих симптомов, спровоцированных продолжительным отдыхом в конце дня, до постоянных и быстро возникающих проявлений заболевания в состоянии покоя [2].

Несмотря на четко определенные диагностические критерии, существова­ние широкого диапазона выраженности симптоматики и отсутствие конкрет­ного объективного признака осложняют точный диагноз. Кроме того, диф­ференциальный диагноз включает несколько часто встречаемых состояний, которые вызывают симптомы, подобные СБН, такие как позиционный диском­форт, тревожное двигательное беспокойство, крампи в мышцах ног, а также другие варианты локальных болей в ногах [3]. Большинство из этих состояний, имитирующих симптомы СБН, могут легко идентифицировать в клинической ситуации, однако их не так просто исключить с помощью анкеты.

Клиническая значимость анкеты оценивается ее чувствительностью, специ­фичностью и положительной прогностической значимостью относительно «золотого стандарта» диагностики. Чувствительность определяется как доля больных, которым поставлен правильный диагноз, т. е. число диагностиро­ванных, деленное на общее число с заболеванием. Специфичность - это доля здоровых людей, у которых заболевание недиагностировано. Положительная прогностическая ценность теста представляет собой долю пациентов, у кото­рых с помощью теста определено заболевание, среди тех, которые действи­тельно больны.

Положительная прогностическая ценность имеет решающее значение для выявления признаков заболевания в популяционных исследованиях [4].

Правильность анкетной диагностики весьма актуальна для СБН, по­скольку даже достаточно высокая диагностическая чувствительность 90% и специфичность 85% для расстройства с распространенностью 10% дает по­ложительную прогностическую ценность только 40%, то есть 6 из 10 людей, которые относятся к категории больных, по результатам теста будут ошибочно идентифицированы как имеющие заболевание.

Для значительного повышения положительной прогностической ценно­сти СБН требуется повышение специфичности выше 90% без значительной потери чувствительности.

Материалы и методы

В связи с отсутствием валидизированного опросника для выявления СБН на русском языке нами была использована анкета Кембриджа-Хопкинса для выявления СБН (CH-RLSq) [5]. После нашего запроса авторы любезно предо­ставили английский вариант данной анкеты. При переводе анкеты на русский язык вопросы были сформулированы так, чтобы они были прямыми, легко понимаемыми для пациентов с различным уровнем образования. Формули­ровка вопросов анкеты на русском языке была в дальнейшем рассмотрена медицинскими экспертами и группой из 5 пациентов с СБН и их супругов или родственников, после чего формулировка некоторых вопросов была немного изменена. Окончательный вариант анкеты представлен в табл. 1.

**Таблица 1**

**Анкета Кембриджа-Хопкинса для синдрома беспокойных ног**

*Ответьте на вопросы как можно полнее. Обведите один лучший ответ на каждый вопрос таким образом:®*

|  |  |
| --- | --- |
| *1. Испытываете ли Вы или испытывали ли Вы ранее повторя­ющиеся неприятные ощущения в ногах в то время, когда вы сидите или лежите?* | **■** Да  **■** Нет |
| *2. Испытываете ли Вы или испытывали ли Вы ранее потреб­ность совершать движения ногами в то время, когда вы сидите или лежите?* | **■** Да  **■** Нет |

*Если вы ответили ДА на вопрос 1 или 2, переходите к вопросу 3. Если вы ответили НЕТ на ОБА вопроса, остановитесь здесь.*

Опишите эти ощущения:

|  |  |
| --- | --- |
| 3. У Вас возникают эти ощущения, когда Вы от­дыхаете (сидя или лежа) или когда вы физически активны? | □ Отдыхаю □ Активен |
| 4. Эти ощущения обычно начинаются, когда Вы отдыхаете (сидя или лежа)? | □ Да  □ Нет |
| 5. Если Вы встаете или двигаетесь, когда у Вас воз­никают эти ощущения, эти ощущения уменьшают­ся, пока вы продолжаете двигаться? | □ Да □ Нет  □ Не знаю |
| 6. В какое время дня более вероятно возникают эти ощущения в ногах? (Обведите один или не­сколько ответов) | * Утро □ Полдень * Послеобеденное время * Вечер □ Ночь * Примерно равно в любое время |
| 7. В какое время дня менее вероятно возникают эти ощущения в ногах? (Обведите один или не­сколько ответов) | * Утро □ Полдень * Послеобеденное время * Вечер □ Ночь * Примерно равно в любое время |

|  |  |
| --- | --- |
| 8. Может ли однократное изменение положения ног без продолжения движения облегчить эти ощущения? | □ Обычно облегчает  □ Обычно не облегчает  □ Не знаю |

|  |  |
| --- | --- |
| 9a. Эти ощущения когда-либо возникают в связи с болезненными мышечными спазмами? | □ Да □ Нет  □ Не знаю |
| 9b. Если да, то всегда ли они вызваны мышечны­ми спазмами? | □ Да □ Нет  □ Не знаю |
| 10. Эти ощущения возникают только в положе­нии сидя или только в положении лежа? | * Ни то, ни другое * Только сидя * Только лежа * Как сидя, так и в положении лежа. |
| 11. Насколько неприятны испытываемые Вами ощущения в ногах? | * Совсем не неприятны * Немного * Умеренно * Чрезвычайно неприятны |
| 12. Как часто Вы испытывали эти ощущения в ногах за последние 12 месяцев? (Обведите только один ответ) | * Каждый день * 4-5 дней в неделю * 2-3 дня в неделю * 1 день в неделю * 2 дня в месяц * 1 день в месяц или реже * Никогда |
| 13. Примерно в каком возрасте Вы впервые за­метили эти ощущения в ногах? (Укажите возраст) | □ □ лет |

Первые 8 пунктов краткой формы анкеты Кембриджа-Хопкинса (КХ-СБНа) представлены двумя вопросами для ознакомления респондентов с ощущени­ями, которые связаны с СБН, и последующими вопросами для подтверждения диагноза. Остальные 5 пунктов анкеты служат для определения фенотипа и выраженности клинических проявлений заболевания.

Содержание критических вопросов и оценка диагноза СБН представлены в табл. 2.

Анкета была использована у пациентов, поступающих в неврологиче­ские отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии. 150 пациентов запол­нили анкеты.

Все пациенты, заполнившие анкету КХ-СБНа, были опрошены и обследова­ны для подтверждения диагноза СБН и исключения другой патологии, которая могла бы быть причиной возникновения похожих жалоб. Клиническое иссле­дование было проведено до анализа информации, содержащейся в анкете.

**Таблица 2**

**Критические диагностические вопросы КХ-СБНа**

1. Испытываете ли Вы или испытывали ли Вы ранее повторяющиеся неприятные ощущения в ногах в то время, когда вы сидите или лежите?

\*Да \*Нет

1. Испытываете ли Вы или испытывали ли Вы ранее потребность совершать движе­ния ногами в то время, когда Вы сидите или лежите?

\*Да \*Нет

1. У Вас возникают эти ощущения, когда Вы отдыхаете (сидя или лежа) или когда Вы физически активны?

\*Отдыхаю \*Активен

1. Если Вы встаете или двигаетесь, когда у Вас возникают эти ощущения, эти ощуще­ния уменьшаются, пока Вы продолжаете двигаться?

\*Да \*Нет \*Не знаю

1. В какое время дня более вероятно возникают эти ощущения в ногах? (Пожалуйста, обведите один или несколько)

\*Утро \*Полдень \*Послеобеденное время \*Вечер \*Ночь

\*Примерно равно в любое время

1. Может ли однократное изменение положения ног без продолжения движения об­легчить эти ощущения?

* Обычно облегчает \*Обычно не облегчает \*Не знаю

7а. Эти ощущения когда-либо возникают в связи с болезненными мышечными спаз­мами?

* Да \*Нет \*Не знаю

7b. Если да, то всегда ли они вызваны мышечными спазмами?

* Да \*Нет \*Не знаю

Подсчет очков. Достоверный СБН: 1 - да, 2 - да, 3 - отдыхает, 4 - да, 5 - НЕ равно или утром, 6 - обычно не приносит облегчения, 7a - нет ИЛИ b - нет.

Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая цен­ность анкетного диагноза по сравнению с клиническим были рассчитаны для полученных данных.

**Таблица 3**

**Диагностированные случаи СБН с помощью анкеты и при клинической диагностике**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диагноз с использованием анкеты** | **Клинический диагноз** | | **Общий анкетный результат** |
| **СБН** | **не СБН** |
| СБН | 23 | 4 | 27 |
| Не СБН | 5 | 118 | 123 |
| Общий клинический результат | 28 | 122 | 150 |

Результаты

Анкетная диагностика в сравнении с клинической диагностикой СБН име­ла чувствительность 82,1% (23/28) и специфичность 96,7% (118/122), что дает положительную прогностическую ценность 85,1% (23/27) для данной группы пациентов (табл. 3).

**Обсуждение**

CH-RLSq - это единственная валидизированная анкета для выявления СБН, созданная для англоговорящего населения. В идеале любое использование анкеты в другой популяции должно включать проверку анкеты в этой попу­ляции и, что несомненно, использование анкеты после перевода на другие языки требует соответствующей проверки.

Отличительной особенностью анкеты CH-RLSq является наличие вопро­сов, предназначенных для исключения состояний, похожих на СБН. Добавле­ние вопросов для проведения дифференциальной диагностики направлено на повышение специфичности, что при незначительном снижении чувстви­тельности, позволяет повысить положительную прогностическую ценность анкеты, особенно в ситуациях, когда СБН встречается реже.

Проведенное нами исследование включает две ошибки выборки. Во- первых, пациенты, включенные в исследование, имели ряд неврологических заболеваний, при которых СБН встречается более часто, чем в среднем по по­пуляции. Это вероятно привело к более высокой распространенности СБН в данной выборке. Вторым отличием данной выборки стал более высокий воз­раст пациентов, что с учетом роста встречаемости СБН при увеличении воз­раста пациентов также, вероятно, привело к более высокой распространен­ности СБН в данной выборке.

Это смещение не явилось существенной проблемой для основных целей исследования в определении чувствительности и специфичности КХ-СБНа, но могло повысить положительную прогностическую ценность анкеты. В по­пуляциях с более высокой распространенностью заболевания анкета будет, конечно же, демонстрировать более высокую положительную прогностиче­скую ценность. В популяции с более низкой распространенностью СБН поло­жительная прогностическая ценность будет уменьшаться.

**Вывод**

Анкета КХ-СБНа представляет собой адекватный инструмент для выяв­ления симптомов СБН, имеет хорошую чувствительность и специфичность и может быть использована для различных эпидемиологических иссле­дований.

Тем не менее необходимы дальнейшие исследования на других популяци­ях, чтобы определить, насколько эти результаты могут быть обобщены.

Литература

1. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health / R. P. Allen [et al.] // Sleep Med. - 2003. - Vol. 4, iss. 2. - P. 101-119.
2. Wijemanne, S., Jankovic, J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment / S. Wijemanne, J. Jankovic // Sleep Med. - 2015. - Vol. 16. - P. 678-690.
3. Restless legs syndrome / L. Klingelhoefer, K. Bhattacharya, H. Reichmann // Clinical Medicine. - 2016. - Vol. 16, iss. 4. - P. 379-382.
4. Altman, D. G., Bland, J. M. Diagnostic tests 2: predictive values / D. G. Altman, J. M. Bland // BMJ. - 1994. - Vol. 309 (6947). - P. 102.
5. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study /

D. A. Nichols [et al.] // Arch Intern Med. - 2003. - Vol. 163, iss.19. - P. 2323-2329.

УДК 616.8-009.7-036.12-035

Боярчик В.П., Подвойская Н.Ю., Пархач Л.П.

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

Bayarchyk V., Podvoiskaya N., Parkhach L.

Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Радиочастотная абляция в лечении хронических болевых синдромов различной этиологии

Radiofrequency Ablation in the Treatment of Chronic Pain Syndromes of Various Etiologies

Резюме

Методы радиочастотного воздействия нашли широкое применение в он­кологии, кардиохирургии, медицине боли. Противоболевой эффект достига­ется благодаря радиочастотной термоабляции преимущественно сенсорных нервных волокон и применим в лечении хронической локальной боли раз­личного генеза: суставной (фасеточных, тазобедренных, коленных, плече­вых, крестцово-подвздошных), ишемической (синдром Рейно, атеросклероз сосудов нижних конечностей), невралгии тройничного, затылочного нерва.

В последние годы активно обсуждается возможность модулирующего вли­яния радиочастотного воздействия в особом импульсном режиме при ряде нейропатических болевых синдромов, что открывает новые перспективы в терапии этих сложно управляемых патологических состояний.

**Ключевые слова:** радиочастотная абляция, хронический болевой синдром.

Abstract

Methods of radiofrequency exposure are widely used in oncology, cardiac surgery, and pain medicine. The analgesic effect is achieved due to radiofrequency thermal ablation of mainly sensory nerve fibers and is applicable in the treatment of local chronic pain of various origins: articular (facet, hip, knee, shoulder, sacroiliac), ischemic (Raynaud’s syndrome, lower extremity arterial disease), trigeminal and occipital neuralgia. In recent years, the modulating effect of radiofrequency exposure in a special pulsed mode in a number of neuropathic pain syndromes has been actively discussed, which opens up new prospects in the treatment of these difficult-to-control neurological conditions.

**Keywords:** radiofrequency ablation, chronic pain.

Радиочастотная абляция: от истории к реальности

Первые экспериментальные попытки прямого воздействия электричества на ткани относятся концу 1800-х гг., когда французский физик Henri Becquerel продемонстрировал эффект «прижигания» кровотечения, пропуская посто­янный ток через электрод, встроенный в человеческую ткань. Повышение температуры биологической ткани при прохождении через нее тока высокой частоты было описано французским физиологом d’Arsonval в 1891 г. Тридцать лет спустя американский нейрохирург Harvey Cushing и физик William T. Bovie разработали первое в мире электрокоагуляционное устройство [1, 2]. Эти на­учные открытия весьма важны, так как общие биофизические принципы, ле­жащие в основе электрокоагуляции и радиочастотной термической абляции (РЧА), схожи. Однако следует иметь в виду, что диапазон мощности и частоты, используемый при РЧА, предназначен для контролируемой местной коагуля­ции, а не для сжигания или окисления ткани-мишени.

Идея контролируемого радиочастотного теплового воздействия на ней­рональные структуры принадлежит немецкому хирургу из Кенигсберга Martin Kirchner, который в 1931 г. впервые применил высокочастотную термодеструк­цию Гассерова узла для лечения невралгии тройничного нерва [3].

Научно обоснованный этап применения метода радиочастотной абляции (РЧА) берет начало с 50-х гг. прошлого столетия и связан с работами пионеров радиочастотной хирургии - William H. Sweet и Bernard J. Cosman. Так, Sweet в соавторстве с V. Mark были продемонстрированы решающие преимущества использования тока радиочастотного диапазона перед постоянным током для контролируемого повреждения биологических тканей [4-7]. Десятилетие спустя, в 1965 г., Mullan описал методику лечения злокачественной боли, ис­пользуя постоянный ток для чрескожной термодеструкции [8]. Rosomoff мо­дифицировал эту методику, используя переменный радиочастотный ток, что­бы получить более предсказуемое, ограниченное поражение по сравнению с постоянным током [9]. В 1974 г. Sweet сообщил, что РЧА Гассерова узла явля­ется одним из наиболее эффективных вмешательств в случае безуспешности консервативного лечения невралгии тройничного нерва [10]. Использование РЧА для лечения боли в дугоотростчатых суставах было впервые описано Shealy в 1973 г. и первоначально проводилось только нейрохирургами [11]. В настоящее время применение РЧА охватывает многочисленные болезнен­ные состояния весьма широкого спектра, начиная с нарушений сердечной проводимости и заканчивая злокачественными новообразованиями.

Создание прототипа РЧ-генератора принадлежит инженеру-электрику Bernard J. Cosman, сотрудничавшему в начале 1950-х гг. с нейрохирургической группой Массачусетской больницы общего профиля (Dr. Sweet and Dr. Thomas Ballantine). Вскоре после этого Cosman, Aronow и Wyss представили первый на территории США коммерческий радиочастотный генератор, модель RFG-2 (Cosman Medical, Inc., Burlington, Massachusetts) [12]. Внедрение Charles D. Ray и Eric R. Cosman в 1970-х гг. технологии прямого контроля температуры на кончике электрода при проведении абляции значительно улучшило безопас­ность метода. Наиболее современные усовершенствования касаются упроще­ния пользовательского интерфейса и возможности одномоментного исполь­зования нескольких электродов.

Метод РЧА базируется на физическом принципе термокоагуляции и осно­ван на эффекте выделения тепловой энергии при прохождении тока ультравы- сокой частоты через обладающую импедансом биологическую ткань [13, 14]. Электрод, подключенный к генератору тока, подводится к предполагаемому месту деструкции (сенсорный нерв, симпатические ганглии и т. д.) через изоли­рованную иглу-канюлю и на него подается высокочастотный переменный ток. Ток, проходя между «повреждающим» (активным) электродом, погруженным в ткани тела, и индифферентным (пассивным) электродом, вызывает колебания ионизированных частиц тканевой жидкости, в результате чего возникают оча­ги контролируемого повреждения размером 2-10 мм в диаметре. Наибольший нагрев происходит в области наибольшей плотности тока, которая находится вблизи кончика активного электрода. Классическая термическая радиочастот­ная абляция вызывает повреждение нервного волокна за счет нагрева ткани до 80-90 °C в течение короткого периода воздействия - 90 сек. [15].

РЧА вызывает в эксперименте следующие гистологические эффекты: вал- леровская дегенерация нервных волокон, разрывы базальной мембраны, фо­кусы разрывов периневрия, дегрануляция тучных клеток, локальные мышеч­ные некрозы, замедленная аксональная регенерация, изменения в микроцир- куляторном русле с экстравазацией эритроцитов, формирующие условия для ишемических изменений после реваскуляризации [16-20]. Радиочастотно- индуцированная зона коагуляции (размер очага поражения) определяется в первую очередь плотностью тока, длительностью экспозиции, температурой, поддерживаемой на границе раздела электрод/ткань, размером (длиной/ка- либром) активной поверхности электрода и импедансом окружающей ткани. Рекомендуется поддерживать тканевую температуру ниже температуры кипе­ния (100°C), поскольку закипание может привести к неконтролируемому газо­образованию и горячим потокам вдоль стержня канюли к коже, нарушению геометрии повреждения и закипанию на кончике электрода.

В зависимости от формы РЧ-волны и уровня достигаемой на кончике электрода температуры различают две основные разновидности РЧА: терми­ческую и пульсовую.

При проведении термической РЧА поддерживаемая тканевая темпера­тура намного превышает 42 °C. Типично использование продленной (посто­янной) РЧ-волны и поддержание тканевой температуры на уровне 70-90 °C. Клиническим эффектом является термическая абляция нерва. К этой катего­рии относится также и метод охлаждаемой РЧА, когда электроды - внутренне охлаждаемые, но индуцируемая температура достаточна для нейролизиса.

Тканевая температура при выполнении пульсовой РЧА поддерживается ниже 42 °C. Генератор производит короткие радиочастотные импульсы, фор­мирующие сильное электрическое поле без большого суммарного теплообра­зования за счет отведения тепла во время межимпульсных пауз. Клинический эффект заключается в нейрональной модификации посредством электриче­ских и термальных полей [14, 16], однако точный механизм обезболивания остается объектом исследования. В 1990-х гг. монополярная импульсная РЧА была внедрена Sluijter, Cosman, Rittman, van Kleef и стала использоваться в си­туациях, при которых традиционная термальная РЧА была противопоказана (например, нейропатическая боль) или была потенциально опасной (напри­мер, деструкция ганглиев чувствительных корешков).

**Основные направления использования РЧА в лечении болевых син­дромов**

**Головная и лицевая боль.** В лечении невралгий тройничного нерва ис­пользуется радиочастотная термодеструкция корешка тройничного нерва или Гассерова узла. В литературе также встречается название «высокочастот­ная селективная ризотомия» (ВЧС-ризотомия) [21]. РЧА тройничного нерва - одна из самых распространенных манипуляций, применяемых для хирургиче­ского лечения хронических болевых синдромов [22-24].

Показаниями к высокочастотной ризотомии тройничного нерва явля­ются наличие некупируемых болей различной этиологии, в том числе при одонтогенной природе невралгии, рассеянном склерозе, рецидиве болевого синдрома после микроваскулярной декомпрессии тройничного нерва и др. Ввиду меньшего риска осложнений РЧА показана в тех случаях, когда выпол­нение микроваскулярной декомпрессии тройничного нерва невозможно. Противоболевая эффективность в раннем послеоперационном периоде со­ставляет более 90%. Рецидивы наблюдаются от 20% случаев в течении пяти лет до 80% случаев при наблюдении 10 лет и более [21-23].

Yucel Kanpolat с соавторами провели анализ лечения невралгии тройнич­ного нерва у 1600 пациентов с периодом наблюдения 25 лет. 97,6% пациентов отметили полное отсутствие боли после выполнения РЧА тройничного нерва. Через 5 лет число удовлетворительных результатов составило 57,7%, через 10 лет - 52,3%. Всем наблюдаемым пациентам с рецидивом болевого синдро­ма РЧА тройничного нерва была выполнена повторно, из них 94,2% с полным отсутствием боли через 10 лет после первичной операции. Среди осложнений авторы описывают расстройства чувствительности (дизестезии у 1% пациен­тов, anesthesia dolorosa - 0,8%), отсутствие корнеального рефлекса - 5,7%, ке­ратит - 0,6%, парез жевательной мышцы - 4,1%, повреждение черепно-моз­говых нервов (добавочный и глазодвигательный) - 0,75% и наиболее редкие осложнения (истечение цереброспинальной жидкости, каротидно-каверноз­ная фистула, менингит), составившие 0,35%. Летальных исходов не было [22]. Подобные результаты описываются и в русскоязычной литературе. Махамбе- тов Е.Т. и соавторы сообщают об успешном исходе РЧА тройничного нерва у 97% пациентов, осложнения составили около 3% [23]. Лихачев С.А., Алексе- евец В.В. сообщают о 88% положительных исходов трансбуккальной высоко­частотной селективной ризотомии [26].

При атипичных формах прозопалгий с вовлечением вегетативных ган­глиев (например, синдром Чарлена) описаны случаи эффективной радио­частотной термодеструкции крылонебного ганглия. Kwo Wei David с соавто­рами провели метаанализ 83 исследований интервенционных манипуляций: блокад, РЧА и нейростимуляции крылонебного ганглия. При невралгиях тройничного нерва отсутствие боли после операции отмечают до 25% па­циентов, а уменьшение более чем в два раза отмечают до 60% пациентов. Кроме атипичных прозопалгий, данный метод применяется при кластерной головной боли, постгерпетических невралгиях и вторичных болевых син­дромах, например, после удаления краниоорбитальных объемных образо­ваний [27].

В лечении невралгии затылочного нерва Hoffman с соавторами исполь­зовали РЧА. Положительный результат наблюдался в 75% случаев, обезболи­вающий эффект сохранялся в среднем 6,5 месяца [28]. В рандомизированном двойном слепом исследовании Steven P. Cohen и соавторы доказали преиму­щество импульсной радиочастотной абляции (ИРЧА) перед блокадой заты­лочного нерва с кортикостероидами при мигрени [29]. В исследовании, про­веденном Vanelderen, в 65% случаев положительный эффект РЧА наблюдался более 6 месяцев [30]. Из побочных эффектов авторы описывали нарушение чувствительности в зоне иннервации затылочного нерва, однако это не до­ставляло дискомфорта пациенту и не требовало дополнительного лечения [28-30].

В лечении цервикогенной головной боли Stovner и соавторы использова­ли радиочастотную денервацию дугоотростчатых суставов С2-С6. В рандоми­зированном плацебо-контролируемом исследовании авторы не нашли преи­муществ данного метода перед блокадой с кортикостероидами [31]. При срав­нении РЧА затылочного нерва и денервации фасеточных суставов на уровнях С2-С6 S. Haspeslagh и соавторы не нашли преимуществ последнего метода в лечении цервикогенных краниалгий [32].

**Хронический вертеброгенный болевой синдром.** Частой причиной вертеброгенной боли является патология дугоотростчатых суставов - фасе­точный синдром, который составляет до 40% цервикалгий и люмбалгий без проявления радикулопатии. Наибольшим обезболивающим эффектом с наи­меньшим риском осложнений обладает радиочастотная денервация фасеточ­ных суставов (высокочастотная селективная нейротомия нервов Люшка) [32]. В Соединенных Штатах Америки денервация межпозвонковых суставов стоит на втором месте по частоте выполнения среди всех манипуляций в клиниках, занимающихся лечением хронической боли [33].

Денервация фасеточных суставов выполняется на шейном и грудном уровнях, но наиболее часто - на поясничном уровне. Проведенный Cohen и Raja метаанализ показал высокую противоболевую эффективность данного вмешательства [34]. Успешным считался результат, когда уровень боли сни­жался на 50% и более по визуально-аналоговой шкале оценки боли. Наиболь­ший процент успешных процедур (до 90%) наблюдался у пациентов с положи­тельным ответом от диагностической блокады при правильном выполнении манипуляции. В случаях сомнительного результата диагностической блокады число положительных исходов снижалось до 40-50%. В группах плацебо, ког­да проводилась только стимуляция нервов Люшка, положительных результа­тов не наблюдалось. Рецидив болевого синдрома возникал в среднем через 6-12 месяцев. Однако во многих случаях обезболивающий эффект сохранял­ся в течение нескольких лет [34]. Много публикаций и среди русскоязычной литературы. Так, Яриков А.В. и соавторы при выполнении более 150 денерва­ций в год наблюдают положительный результат в 70-80% случаев с длитель­ностью эффекта 14-16 месяцев [35].

Радиочастотная денервация включена в клинические рекомендации лече­ния фасетогенной боли Американским обществом региональной анестезии и медицины боли, а также в клинические рекомендации по диагностике и ле­чению фасеточного синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника Ассоциации нейрохирургов России [36, 37].

Патология крестцово-подвздошного сочленения является источником болевого синдрома в поясничной области у 10-30% пациентов. Для выбора пациентов на высокочастотную денервацию основным критерием является успешный исход диагностической плацебо-контролируемой блокады, кото­рая уменьшает болевой синдром более чем на 50% по визуально-аналого­вой шкале. В настоящее время чаще всего используют методику с постоян­ным воздействием высокочастотного тока на дорзальные ветви корешков LV, SI-SIII [38].

Cohen и соавторы в 2008 г. провели плацебо-контролируемое исследова­ние метода радиочастотной денервации крестцово-подвздошного сочлене­ния. В группе, где была выполнена денервация, значительное улучшение от­мечалось в 79% случаев с сохранением обезболивающего эффекта через 3 и 6 месяцев у 64% и 57% пациентов соответственно. В группе плацебо только в 14% случаев наступило улучшение в течение одного месяца, а через 3 месяца ни один из пациентов не отмечал положительной динамики [33].

Импульсная радиочастотная абляция используется в случаях с более вы­соким риском развития неврологических нарушений из-за повреждения мо­торных волокон нервов. Aine O’Gara и соавторы использовали ИРЧА задних ганглиев корешков спинномозговых нервов на шейном уровне у пациентов с радикулопатическим болевым синдромом. Процедура выполнялась пациен­там, которым традиционное хирургическое лечение было противопоказано ввиду наличия тяжелой соматической патологии, либо пациентам, отказав­шимся от оперативного лечения. Авторы сообщают о снижении болевого син­дрома более чем в два раза у 67% пациентов. У половины из них эффект сохра­нялся более года, а средний период снижения боли составил 37 недель [39]. Имеются публикации о применении данного метода и на поясничном уровне [40, 41].

**Боли в крупных суставах.** Радиочастотная денервация - современный и перспективный метод управления хроническим болевым синдромом в круп­ных суставах в случаях, когда фармакотерапия и блокады недостаточно эф­фективны либо осложняются развитием побочных эффектов, а эндопротези­рование связано с высоким риском осложнений.

Для денервации плечевого сустава используют ИРЧА надлопаточного не­рва. Так как данный нерв является смешанным, постоянные режимы РЧА ис­пользуются редко из-за возможного развития парезов верхнего плечевого пояса (надостной и подостной мышц), неврита, концевой невромы. Д.И. Пере­верзев и соавторы сообщают об успешном применении ИРЧА надлопаточного нерва у 18 пациентов. Снижение болевого синдрома более чем на 50% наблю­далось у 83% пациентов в течение трех месяцев [42]. Vwaire Orhurhu et al. про­вели анализ 96 публикаций по исследованию денервации плечевого сустава с 1966 по 2018 г., из них 16 статей - плацебо-контролируемые рандомизиро­ванные исследования. Авторы пришли к выводам, что как импульсная, так и постоянная РЧА являются безопасными эффективными методами в лечении хронического болевого синдрома в плечевом суставе [43].

Денервация коленного сустава также имеет доказанную эффективность. Woo-Jong Choi с соавторами в рандомизированном исследовании сообщают об успешном выполнении радиочастотной денервации у 59% пациентов с сохранением эффекта в течение 12 месяцев [44]. Подобные результаты осве­щены в метаанализе, проведенном Anuj Bhatia et al. Авторы отмечают низкую частоту развития осложнений манипуляции, рецидив боли в среднем через 6-12 месяцев. Также авторы указывают не необходимость дальнейших иссле­дований с использованием рандомизированных плацебо-контролируемых методик [45].

Подобное исследование касательно тазобедренного сустава провели Pranab Kumar et al. В своем метаанализе авторы делают выводы о доказанной эффективности импульсной радиочастотной денервации в лечении хрониче­ского болевого синдрома при коксартрозе [46].

**Радиочастотная абляция в лечении болевых синдромов различной этиологии.** Ввиду высокой противоболевой эффективности РЧА в лечении краниальных и вертеброгенных болей данный метод находит все более широ­кое применение в лечении боли различной этиологии.

Имеются публикации о положительных результатах РЧА невромы Мор­тона. Brooks et al. сообщают об абляции невромы у 30 пациентов с положи­тельным исходом в 83% случаев [47]. В.П. Боярчик и соавторы выполнили РЧА невромы Мортона у 88 пациентов. Положительные результаты наблюдались в 93,2% случаев. При оценке боли по десятибалльной визуально-аналоговой шкале снижение составило с 8,4±1,5 балла до 1,91±0,9 балла через 12 месяцев после операции. Осложнений описано не было [48].

При авульсии корешков плечевого сплетения с обезболивающей целью выполняется деструкция входной зоны задних корешков с помощью РЧА [49].

Методы радиочастотной абляции находят применение и для лечения онко­логической боли в качестве паллиативной помощи. В этом случае необходимо провести оценку обезболивающего эффект и риска возможных осложнений. Также надо учитывать ожидаемую продолжительность жизни пациента. Наи­более часто используют РЧА ганглия тройничного нерва, крылонебного ган­глия, затылочного нерва, импульсную РЧА нервных сплетений и отдельных нервов (при раке в области конечностей, таза), хордотомию [50].

**Выводы**

1. Радиочастотная абляция - эффективный малоинвазивный и безопасный метод лечения хронических болевых синдромов различной этиологии.
2. Противоболевой эффект достигается благодаря высокочастотной термо­абляции преимущественно сенсорных нервных волокон и сохраняется от нескольких месяцев до года и более.
3. Лучшие результаты лечения наблюдаются в группах пациентов с предва­рительно проведенными диагностическими блокадами с местными ане­стетиками.
4. Наиболее широко РЧА применяется в лечении хронического болевого синдрома при невралгии тройничного нерва, затылочного нерва, мигре­ни, фасеточном синдроме, артрозе крестцово-подвздошного сочленения и крупных суставов: плечевого, коленного, тазобедренного.
5. Перспективными направлениями исследований являются РЧА невромы Мортона, периферических невром при посттравматической нейропатии, импульсная РЧА при нейропатических болевых синдромах.

**Литература**

1. Warfield, C. Principles and Practice of Pain Medicine / С. Warfield, Z. Bajwa. - New York: Mcgraw-Hill Professional, 2004. - 1015 р.
2. Lord, S. Radiofrequency procedures in chronic pain / S. Lord, N. Bogduk // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. - 2020. - Vol. 16, № 4. - P. 597-617.
3. Krischner, M. Zur elektrochirurgie / M. Krischner // Arch. Klin. Chir. - 1931. - № 147. - P. 761-768.
4. Sweet, W. Unipolar anodal electrolyte lesions in the brain of man and cat: report of five human cases with electrically produced bulbar or mesencephalic tractotomies / W. Sweet, V. Mark // Arch. Neural. Psychiatry. - 1953. - № 70. - P. 224-234.
5. Cosman, B. Guide to radiofrequency lesion generation in neurosurgery: radionics procedure technique series monographs / B. Cosman, E. Cosman. - Burlington, MA: Radionics, 1974. - 115 р.
6. Cosman, E. Methods of making nervous system lesions / Е. Cosman, B. Cosman // Neurosurgery. - 1984. - Vol. 3. - P. 2490-2498.
7. Cosman, E. Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone / E. Cosman, B. Nashold, J. Ovelman-Levitt // Neurosurgery. - 1984. - Vol. 15. - P. 945-950.
8. Percutaneous Intramedullary Cordotomy Utilizing the Unipoar anodal electrolytic lesion / S. Mullan [et al.] // J. Neurosurg. - 1965. - Vol. 22. - P. 548-553.
9. Percutaneous Radiofrequency Cervical Cordotomy Technique / H. L. Rosomoff [et al.] // J. Neurosurg. - 1965. - Vol. 23. - P. 639-644.
10. Sweet, W. H. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers / W. H. Sweet, J. G. Wepsic // J. Neurosurg. - 1974. - Vol. 40. - P. 143-156.
11. Shealy, C. N. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. Treatment for chronic back pain and sciatica / C. N. Shealy // J. Neurosurg. - 1975. - Vol. 43, № 4. - P. 448-451.
12. Aronow, S. The use of radiofrequency power in marking lesions in the brain / S. Aronow // J. Neurosurg. - 1960. - Vol. 17. - P. 431-438.
13. Cahaba, A. Acute differential modification of synaptic transmission and cell survival during exposure target position pulsed and continuous radiofrequency energy / A. Cahaba, L. Vutskits, D. Muller // J. Pain. - 2003. - Vol. 4, № 4. - P. 197-202.
14. Chua, N. H. Pulsed radiofrequency treatment in interventional pain management: mechanisms and potential indications - a review / N. H. Chua, K. C. Vissers, M. E. Sluijter // Acta Neurochir. - 2011. - Vol. 153, № 4. - P. 763-771.
15. Gauci, Ch. A. Manual of RF Techniques: A Practical Manual of Radiofrequency Procedures In Chronic Pain Managements / Ch. A. Gauci. - Meggen: Flivo Press, 2011. - 233 р.
16. Cosman, E. Sr. Blockage of Axonal Transmission by Pulsed Radiofrequency Fields / E. Sr. Cosman, E. Jr. Cosman, G. Bove // Proceedings of the Society of NeuroscienceConference,Chicago,17-21oct.2009y./SocietyforNeuroscience.- Chicago, 2009. - 239 р.
17. Effects of pulsed versus conventional radiofrequency current in rabbit dorsal root ganglion morphology / S. Erdine [et al.] // Eur. J. Pain. - 2005. - Vol. 9, № 3. - P. 251-256.
18. Low frequency stimulation of the afferent Adelta fibers induces long-term depression at the primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat / J. Sandkuhler [et al.] // Journal of Neuroscience. - 1997. - Vol. 17, № 16. - P. 6483-6491.
19. Cosman, E. Jr. Electric and thermal field effects in tissue around radiofrequency electrodes / E. Jr. Cosman, E. Sr. Cosman // Pain Medicine. - 2005. - Vol. 6, № 6. - P. 405-424.
20. Ultrastructural Changes in Axons Following Exposure to Pulsed Radiofrequency Fields / S. Erdine [et al.] // Pain Practice. - 2009. - Vol. 9, № 6. - P. 407-417.
21. Нейрохирургические методы лечения лицевой невропатической боли / С. А. Лихачев [и др.] // Российский журнал боли. - 2012. - № 2. - С. 4-6.
22. Percutaneous Controlled Radiofrequency Trigeminal Rhizotomy for the Treatment of Idiopathic Trigeminal Neuralgia: 25-year Experience with 1600 Patients / Y. Kanpolat [et al.] // Neurosurgery. - 2001. - Vol. 48, № 3. - P. 524-534.
23. Чрескожная радиочастотная термокоагуляция в лечении тригеминальной невралгии / A. Кононенко ^и др.] // Медицинский журнал Западного Казах­стана. - 2014. - № 2. - С. 29-31.
24. Комплексный подход к хирургическому лечению невралгии тройничного нерва методом трансбуккальной высокочастотной селективной ризото­мии / Р. Р. Сидорович [и др.] // Украинский нейрохирургический журнал. - 2009. - № 3. - С. 48.
25. Эффективность лечения пациентов с невралгией тройничного нерва / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Весц Нацыянальнай акадэмп навук Беларусь - 2015. - № 3. - С. 5-13.
26. Лихачев, С. А. Комплексный подход к хирургическому лечению невралгии тройничного нерва методом трансбуккальной высокочастотной селектив­ной ризотомии / С. А. Лихачев, В. В. Алексеевец, Н. Н. Клишевская // Ак­туальные вопросы диагностики и лечения пароксизмальных состояний у взрослых и детей: материалы Республиканской науч.-практ. конф., Минск, 5 апр. 2019 г. / РНПЦ неврологии и нейрохирургии ; ред.: Лихачев С. А. [и др.] - Минск, 2019. - С. 149-150.
27. Kwo, W. D. Sphenopalatine ganglion: block, radiofrequency ablation and neurostimulation - a systematic review / Wei David Kwo, R. Przkora, K. Sanjeev // The Journal of Headache and Pain. - 2017. -Vol. 18, № 118. - P. 78-99.
28. Treatment of Occipital Neuralgia by Thermal Radiofrequency Ablation / L. M. Hoffman [et al.] // Ochsner Journal. - 2018. - № 18. - P. 209-214.
29. Randomized, double-blind, comparative-effectiveness study comparing pulsed radiofrequency to steroid injections for occipital neuralgia or migraine with occipital nerve tenderness / S. P. Cohen [et al.] // Pain. - 2015. - Vol. 156, № 12. - P. 2585-2594.
30. Pulsed Radiofrequency for the Treatment of Occipital Neuralgia: A Prospective Study With 6 Months of Follow-Up / P. Vanelderen [et al.] // Regional Anesthesia and Pain Medicine. - 2010. - Vol. 35, № 2. - P. 148-151.
31. Stovner, L. J. Radiofrequency denervation of facet joints C2-C6 in cervicogenic headache: A randomized, double-blind, sham-controlled study / L. J. Stovner, F. Kolstad, G. Helde // Cephalalgia. - 2004. - № 24. - P. 2821-830.
32. Randomised controlled trial of cervical radiofrequency lesions as a treatment for cervicogenic headache / S. Haspeslagh [et al.] // BMC Anesthesiology. - 2006. - Vol. 6, № 1. - P. 105-115.
33. Randomized Placebo-controlled Study Evaluating Lateral Branch Radiofrequency Denervation for Sacroiliac Joint Pain / S. P. Cohen [et al.] // Anesthesiology. - 2008. - № 109. - P. 279-288.
34. Cohen, S. P. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Lumbar Zygapophysial (Facet) Joint Pain / S. P. Cohen, N. R. Srinivasa // Anesthesiology. - 2007. - № 106. - P. 591-714.
35. Спондилоартроз: патогенез, клиника, диагностика и лечение (обзор лите­ратуры и собственный опыт) / А. В. Яриков [и др.] // Клиническая практика. - 2019. - Т. 10, № 4. - С. 61-73.
36. Consensus practice guidelines on interventions for lumbar facet joint pain from a multispecialty, international working group / S. P. Cohen [et al.] // Reg. Anesth. Pain Med. - 2020. - № 45. - P. 424-467.
37. Коновалов, Н. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фасеточного синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника / Н. А. Коновалов [и др.]. - Москва: Клинические рекомендации, 2015. - 40 с.
38. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения дисфункциикрестцово-под- вздошного сочленения / А. В. Яриков [и др.] // Неврология. Вестник Санкт- Петербургского университета. - 2018. - Т. 13, № 4. - С. 389-402.
39. Dorsal root ganglion pulsed radiofrequency treatment for chronic cervical radicular pain: a retrospective review of outcomes in fifty-nine cases / A. O’Gara [et al.] // Irish Journal of Medical Science. - 2020. - Vol. 189, № 1. - P. 299-303.
40. Егоров, О. Е. Лечение больного с радикулопатическим болевым синдромом с применением импульсной радиочастотной невротомии заднего ганглия корешка спинномозгового нерва. Клиническое наблюдение и обзор лите­ратуры / О. Е. Егоров, Г. Ю Евзиков // Неврологический журнал. - 2015. - Т. 20, № 1. - С. 28-33.
41. Simopoulos, T. T. Response to pulsed and continuous radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion and segmental nerves in patients with chronic lumbar radicular pain / T. T. Simopoulos [et al.] // Pain Physician. - 2008. - № 11. - P. 137-144.
42. Опыт применения радиочастотной абляции надлопаточного нерва в управлении хроническим болевым синдромом в плечевом суставе / Д. И. Переверзев [и др.] // Бюллетень. - 2019. - № 71. - С. 101-104.
43. Radiofrequency Ablation for Management of Shoulder Pain / V. Orhurhu [et al.] // Curr. Pain Headache Rep. - 2019. - № 23. - P. 56-65.
44. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: A double­blind randomized controlled trial / W. J. Choi [et al.] // Pain. - 2011. - № 152. - P. 481-487.
45. Bhatia, A. Radiofrequency Procedures to Relieve Chronic Knee Pain: An Evidence-Based Narrative Review / A. Bhatia, P. Peng, S. Cohen // Regional Anesthesia and Pain Medicine. - 2016. - Vol. 41, № 4. - P. 501-510.
46. Kumar, P. A Review of Current Denervation Techniques for Chronic Hip Pain: Anatomical and Technical Considerations / P. Kumar, Y. Hoydonckx, A. Bhatia // Current Pain and Headache Reports. - 2019. -№ 38. - P. 38-50.
47. Brooks, D. Three cycles of radiofrequency ablation are more efficacious than two in the management of Morton’s neuroma / D. Brooks, A. Parr, W. Bryceson // Foot&Ankle Specialist. - 2017. - Vol. 20, № 10. - P. 50-55.
48. Боярчик, В. П. Нейрохирургическое лечение невромы Мортона с примене­нием радиочастотной абляции / В. П. Боярчик [и др.] // Поленовские чтения : материалы XIX Всероссийской науч.-практ. конф., СПб, 11-12 нояб. 2020 г. / РНХИ им. проф. А.Л. Поленова ; редкол.: В.Е. Олюшин (гл. ред.) [и др.]. - СПб, 2020. С. 220.
49. Сидорович, Р. Р. Хирургическое лечение хронического болевого синдрома при последствиях травматического повреждения плечевого сплетения / Р. Р. Сидорович, А.Ф. Смеянович // Вестник ВГМУ. - 2005. - Т. 4, № 1. - С. 82-88.
50. Брюзгин, В. В. Интервенционные методы лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных / В. В. Брюзгин // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2010. -№ 2. - С. 10-20.

Для записей

Научное издание

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

Рецензируемый сборник научных трудов

*Основан в 1999 году*Выпуск 23

Компьютерная верстка *Д.В. Нужин*Стильредакторы *А.В. Лейман, А.В. Жабинский*

Подписано в печать 29.12.2020. Формат 60 х 84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 19,3. Уч.-изд. л. 18,08.

Тираж 100 экз. Заказ

Издательское частное 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.