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 24

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

Минск  
«Профессиональные издания»  
2021

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, 2021

© Оформление. УП «Профессиональные издания», 2021

*Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Степанова Ю.И.,*

*Сидорович Р.Р., Ахремчук А.И., Севостей И.Д.*

Клинико-биохимические изменения у пациентов с разорвавшимися церебральными аневризмами в дооперационном периоде 5

*Нечипуренко Н.И., Прокопенко Т.А., Пашковская И.Д., Патапович М.П., Зажогин А.П.*

Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на морфоструктуру и распределение кальция в дегидратирующих каплях плазмы, его содержание в крови и волосах у пациентов с хронической ишемией головного мозга 18

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

Течение эпилептических приступов у пациентов после нейрохирургического лечения неразорвавшихся и разорвавшихся церебральных артериальных аневризм 30

*Короткевич Е.А., Шанько Ю.Г., Головко А.М., Рахмонов Э.Ш.*

[Проблемы и пути решения лечения пациентов с менингиомами петрокливальной области 39](#bookmark34)

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

[Проблемы лечения пациентов с интрамедуллярными опухолями 47](#bookmark46)

*Сидорович Р.Р.*

Патогенез образования и роста артериальных мешотчатых аневризм сосудов головного мозга 56

*Макаревич С.В., Мазуренко А.Н., Криворот К.А., Малашенко А.В., Потапнев М.П., Космачева С.М., Данилкович Н.Н., Ионова А.Г.*

Применение аутологичных мезенхимальных стволовых/стромальных клеток с целью спондилодеза: наш опыт на одном клиническом примере 66

*Галиевская О.В., Мальгина Е.В., Переверзева О.В., Гвищ Т.Г.,*

*Осос Е.Л., Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А.*

[Особенности функции внешнего дыхания у пациентов с первично-мышечным и синаптическим уровнями поражения 72](#bookmark63)

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

Особенности поддержания вертикальной позы у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения в зависимости от состояния когнитивных функций 82

*Левшук О.Н., Куликова С.Л., Талабаев М.В., Миронец Е.В., Лихачев С.А.*

[Болезнь мойя-мойя: обзор литературы и описание клинического случая 94](#bookmark83)

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

[Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у лиц с эпилепсией 109](#bookmark94)

*Куликова С.Л., Лихачев С.А.*

[Мутации в гене KCNT1 и аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия: описание двух случаев 126](#bookmark101)

*Тельцов Г.В., Кисурин Е.В., Капацевич С.В., Кабиров Д.А., Шпакевич В.П.*

[Тенденции развития эндоваскулярного лечения интракраниальных аневризм в РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2015-2020 годах 140](#bookmark113)

*Шанько Ю.Г., Кульчицкий В.А., Новикова Л.Н., Кривенко С.И.,*

*Гончаров В.В., Новицкая В.В., Нехай М.А., Токальчик Ю.П.*

Мезенхимальные стволовые клетки и травматическое повреждение головного мозга (обзор литературы) 147

*Сидорович Э.К.*

Анализ уровней маркеров системного воспаления у пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий с учетом выраженности клинических проявлений,

распространенности атеросклероза, наличия сопутствующих заболеваний 160

*Борисенко А.В.*

[Влияние мануальной терапии на постуральную функцию у пациентов с синдромом позвоночной артерии 172](#bookmark138)

*Лихачев С.А., Миронов С.А.*

[Лечебно-диагностическая последовательность при миофасциальном болевом синдроме 181](#bookmark149)

*Сереброва Е.В., Усова Н.Н.*

[Уровень нейротрофических факторов мозга при инфаркте головного мозга с апноэ сна 191](#bookmark161)

*Анацкая Л.Н., Гончарова Н.В., Гиль И.Г., Свиридович С.Я.*

Влияние цилостазола в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и аторвастатином на состояние тромбоцитарного и эндотелиального гемостаза в остром периоде лакунарных инфарктов мозга 200

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

Влияние проприоцептивной тренировки на восстановление функции

равновесия у пациентов с рассеянным склерозом в стадии субкомпенсации 210

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

Когнитивные вызванные потенциалы Р300 и электроэнцефалография в оценке эффективности мануальной терапии при вертеброгенных дорсопатиях в спорте высших достижений 222

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

Хирургическое лечение патологии основания передней черепной ямки с применением малоинвазивных персонифицированных

эндоскопических доступов 236

*Лобановская О.Н., Сидорович Р.Р., Василевич Э.Н.,*

*Родич А.В., Терехов В.С., Прасмыцкий О.Т., Ракоть Г.Ч.*

[Анестезиологические подходы к проведению awake craniotomy 245](#bookmark201)

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

[Результаты лечения соматотропных аденом гипофиза 252](#bookmark213)

*Мазуренко А.Н., Мурзич А.Э., Гурко В.Н., Бабкин А.В.,*

*Сацкевич Д.Г., Свечников И.В., Кноте А.О., Матюшова Т.А.*

[Пояснично-тазовая стабилизация 262](#bookmark223)

УДК 616.831-007.64-001.5-092

Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Степанова Ю.И., Сидорович Р.Р., Ахремчук А.И., Севостей И.Д.

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

Nechipurenko N., Pashkouskaya I., Stepanova J., Sidorovich R., Ahremchyk A., Sevostei I.

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

Клинико-биохимические изменения у пациентов с разорвавшимися церебральными аневризмами в дооперационном периоде

Clinical and Biochemical Changes in Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms in the Preoperative Period

Резюме

Обследованы 14 пациентов с внутричерепным кровоизлиянием в возрас­те 51,2±11,4 года, поступивших в клинику на 7-е (6-е; 10-е) сутки после раз­рыва церебральной аневризмы. В первые сутки госпитализации у пациентов оценили клинико-неврологический статус, проводили компьютерно-томогра­фическое исследование головного мозга, изучили ряд показателей кислотно­основного состояния, кислородтранспортной функции крови, про-, антиок­сидантной системы и коагуляционно-реологические параметры. У пациентов на 7-е сутки после разрыва церебральной аневризмы выявлены сдвиг рН в сторону алкалоза с преобладанием респираторного компонента, снижение сродства гемоглобина к кислороду и повышение значения р50 (р=0,001); уменьшение соотношения активности супероксиддисмутазы к содержанию вторичных продуктов перекисного окисления липидов, свидетельствующее о сдвиге про-, антиоксидантного баланса в сторону активации прооксидантных реакций в 2,15 раза (p=0,002); установлен синдром гиперкоагуляции и гипера­грегации тромбоцитов, который проявился укорочением протромбинового времени (р=0,03) и повышением скорости агрегации тромбоцитов (р=0,025) относительно показателей у здоровых лиц.

**Ключевые слова:** разрыв церебральной аневризмы, кислотно-основное со­стояние, кислородтранспортная функция крови, про-, антиоксидантная систе­ма, первичный и вторичный гемостаз.

Abstract

We examined 14 patients with intracranial hemorrhage aged 51.2±11.4 years who were admitted to the clinic on the 7th (6; 10) day after the rupture of the cerebral aneurysm. On the first day of hospitalization, the patients were evaluated for their clinical and neurological status, a computed tomographic study of the brain was performed, a number of indicators of the acid-base state, oxygen transport function of the blood, pro-, antioxidant system and coagulation-rheological parameters were studied. On the 7th day after the cerebral aneurysm rupture, the patients showed a shift in pH towards alkalosis with a predominance of the respiratory component, a decrease in the affinity of hemoglobin for oxygen and an increase in the p50 value (p=0.001); a decrease in the ratio of superoxide dismutase activity to the content of secondary products of lipid peroxidation, indicating a shift in the pro, antioxidant balance towards the activation of prooxidant reactions by 2.15 times (p=0.002); the syndrome of hypercoagulability and hyperaggregation of platelets was established, which was manifested by a shortening of the prothrombin time (p=0.03) and an increase in the rate of platelet aggregation (p=0.025) relative to those in healthy individuals.

**Keywords:** cerebral aneurysm rupture, acid-base state, oxygen transport function of blood, pro, antioxidant system, primary and secondary hemostasis.

Введение

Известны как врожденные, генетически обусловленные, факторы струк­турных и морфологических изменений стенок артерий, так и приобретен­ные, в первую очередь гемодинамические, факторы причин возникновения церебральных аневризм (ЦА), которые диагностируют у 3-5% населения [1]. Выявлено множество других причин, играющих существенную роль в разви­тии, росте и разрыве ЦА, к которым относятся воспалительные процессы в стенках артерий, различные гемодинамические и гемостазиологические на­рушения, дисфункция эндотелия, наличие коморбидных заболеваний и вред­ных привычек [2-4]. Частота развития аневризматических внутричерепных кровоизлияний (ВЧК), по данным европейских исследователей, составляет от 10 до 30 случаев на 100 тысяч населения в год [5].

Смертность вследствие аневризматического субарахноидального крово­излияния (аСАК) остается высокой: до госпитализации умирает 12% из числа всех пациентов с аСАК, около 40% из числа выживших пациентов после го­спитализации умирают в течение 30 дней, при этом смертность составляет от 25 до 50% [1, 6].

Наиболее частым осложнением после аСАК является сосудистый спазм (СС), который приводит к клиническому ухудшению. По данным нейро- визуализационного обследования и транскраниальной ультразвуковой диагностики почти у 70% пациентов, выживших после разрыва ЦА и развития аСАК, выявляются признаки вазоконстрикции разной степени пораженного сосуда, однако клинически СС отмечается лишь у 46% пациентов [7, 8]. Прехо­дящий и стойкий неврологический дефицит, обусловленный формированием очагов ишемии головного мозга в послеоперационном периоде при клипиро­вании аневризм, повышает летальность в 3-3,5 раза [9].

Патогенез СС и отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ) сложен, многообразен и не в полной мере изучен к настоящему времени. Большое внимание в механизмах развития СС и ОЦИ уделяется патобиохимическим нарушениям при этой патологии, спектр которых достаточно велик. По мне­нию Крылова В.В. и соавт. [10], пусковым фактором СС является внутрикле­точное повышение Ca2+ в гладкомышечных клетках и нейронах, обуслов­ленное внутричерепной гипертензией и выбросом биологически активных веществ (эндотелин-1, монооксид азота (NO), ангиотензин-2, простагландин F2, тромбоксан А2, тромбин) на фоне энергодефицита [10]. В последнее время активно исследуются механизмы, приводящие к развитию ОЦИ, помимо СС, что считалось ранее единственной причиной отсроченной ишемии. Так, по­лучены данные о том, что нарушения системы гемостаза у пациентов с аСАК приводят к формированию микротромбов в церебральных артериях и слу­жат основной причиной развития ОЦИ [11]. Нарушение взаимоотношений ферментов каскада свертывания, антикоагулянтов и фибринолиза; актива­ция агрегации тромбоцитов и каскада коагуляции; сдвиги фибринолитиче­ской активности; воспалительные процессы, связанные с дисфункцией эндо­телия, установлены в ряде работ при развитии СС и ОЦИ после аСАК [12-14].

Как известно, при гипоксии на фоне активации прооксидантных реакций происходит уменьшение ферментативных активностей антиоксидантной си­стемы, что усугубляет процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [15]. Ускоренный апоптоз при повышении внутриклеточной концентрации Са2+ приводит к развитию эксайтотоксичности и гибели нейрона [16].

Изучение церебральной оксигенации с использованием методов кон­тактной оксиметрии и показателей кислородтранспортной функции крови (КТФК) позволяет определить кислородный гомеостаз при различных сосу­дистых поражениях головного мозга, в т. ч. при аСАК. Использование этих методов способствует улучшению диагностики развития вторичного по­вреждения мозга с формированием очагов ишемии, также они имеют боль­шое значение для оценки эффективности проводимого хирургического и послеоперационного лечения [17-19]. Однако при разрыве ЦА с развитием СС и ОЦИ эти данные немногочисленны, их участие в вопросах патогенеза и саногенеза вазоспазма, вторичных ишемических нарушений изучено недо­статочно.

Таким образом, требуют доработки и систематизации многие малоиссле­дованные вопросы патогенеза аСАК, развития СС и ОЦИ, что предопределяет необходимость изучения кислотно-основного состояния (КОС), КТФК, цере­бральной оксигенации и окислительного стресса во взаимосвязи с показате­лями гемостаза и клинического статуса у пациентов с разорвавшимися ЦА.

**Цель исследования**

Изучить особенности клинико-неврологического состояния, показатели кислородтранспортной функции крови, кислотно-основного и про-, анти­оксидантного состояния, первичного и вторичного гемостаза у пациентов с разорвавшимися церебральными аневризмами в дооперационном периоде.

**Материалы и методы**

Обследованы 14 пациентов в возрасте 51,2±11,4 года, из них - 9 (64%) муж­чин и 5 (36%) женщин, которые были прооперированы на 7-е (6-10-е) сутки после разрыва АА и развития ВЧК. По данным спиральной компьютерной то­мографической ангиографии (СКТ-АГ) размер АА в наибольшем измерении составил 6,4±1,7 мм; множественные аневризмы выявлены у 6 (43%) человек. В группе выявлен разрыв аневризмы средней мозговой артерии (СМА) - у 4, внутренней сонной артерии (ВСА) - у 1, передней мозговой артерии - перед­ней соединительной артерии (ПМА-ПСА) - у 9 пациентов.

Критерии включения: разорвавшиеся АА головного мозга.

Критерии исключения: инфаркт мозга, геморрагический инсульт (в каче­стве основного заболевания, не обусловленного наличием АА), каверномы, онкологические, дегенеративные, воспалительные заболевания головного мозга, инфекционные заболевания в острой и хронической стадиях, психиче­ские заболевания, расстройства сознания различной степени выраженности, декомпенсированная патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, цирроз печени с явлениями портальной гипертензии, сахарный диа­бет с отсутствием эффекта от введения инсулина, тяжелая хроническая почеч­ная недостаточность, беременность.

Клинико-неврологическое обследование включало оценку состояния высшей нервной деятельности, функции черепных нервов, двигательной, чув­ствительной, координаторной сфер, менингеальных знаков. Для оценки тяже­сти САК использовали шкалу Ханта - Хесса. Для оценки состояния пациентов использовали шкалу комы Глазго (ШКГ). Размер, локализацию аневризмы и внутримозгового кровоизлияния определяли с помощью СКТ-АГ на аппарате Discovery CT750HD.

Забор образцов крови для исследования параметров КОС и КТФК, первич­ного и вторичного гемостаза, ряда биохимических показателей выполняли из кубитальной вены натощак. Изучение показателей КОС венозной крови про­водили на газоанализаторе ABL-800 FLEX («Radiometer», Дания). Исследование выполнялось при 37 °С из шприцевой пробы венозной крови. Отбор пробы венозной крови производили специальным шприцем с нанесенным слоем су­хого гепарината лития и насадкой, позволяющей удалять пузырьки воздуха из пробы.

Определяли следующие показатели КОС: pH, парциальное давление СО2 (pvC02); актуальный избыток/дефицит буферных оснований (АВЕ); истинное содержание бикарбонатов (НСО3-) и лактата.

Изучение кислородтранспортной функции крови включало определе­ние следующих показателей: парциальное давление О2 (pvO2) - напряжение кислорода в крови, сатурацию гемоглобина (svO2) - это показатель насыще­ния гемоглобина крови кислородом. Критерием оценки кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО), отражающей нелинейную зависимость насыщения гемоглобина кислородом от рО2, а следовательно, и сродство гемоглобина к кислороду (СГК), является показатель р50 - это парциальное давление кисло­рода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%. При воз­растании р50 КДО смещается вправо, что свидетельствует об ослаблении ко­оперативного взаимодействия гемоглобина с О2, при снижении р50 КДО сме­щается влево, что характеризует усиление гемоглобинового аффинитета к О2.

Изучение показателей про-, антиоксидантной системы крови включало определение концентрации продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кис­лотой (ТБК-П) в плазме крови, и активность СОД в цельной крови по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина, протекающей в щелочной сре­де. Также рассчитывали соотношение СОД/ТБК-П, сниженное значение кото­рого может указывать на гиперактивацию процессов ПОЛ в крови.

Состояние первичного гемостаза - функциональную активность тромбо­цитов в цельной крови определяли с помощью импедансной агрегатоме- трии при добавлении индуктора агрегации - тромбина на автоматическом тромбоагрегометре Multeplate (Roche Diagnostics, Германия). Изменение импеданса (сопротивления) после формирования монослоя тромбоцитов на электроде и стимуляции агрегации на монослое тромбоцитов отобража­ется графически и оценивается количественно по следующим показателям: скорость агрегации (%/мин), степень агрегации (%) и площадь под кривой агрегатограммы (AUC, U). Забор крови проводили утром натощак в пробирки с гирудином.

Для оценки состояния коагуляционного звена свертывающей системы крови применяли базисные тесты: активированное парциальное тромбопла­стиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрацию фибри­ногена. Рассчитывали международное нормализованное отношение (MHO). Параметры гемостаза определяли в плазме цитратной крови на анализаторе ACL 10000 (США).

Определены значения изученных показателей у 26 практически здоровых лиц в возрасте 49,4±14,6 года, из них 15 (58%) мужчин и 11 (42%) женщин, при­нятые за норму.

Статистический анализ полученных данных проводится с использованием программы Statistica 10.0. В таблицах данные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения данных либо в виде медианы (Ме) и квартилей (25%; 75%) - при отличном от нормального распределения. Сравнение полученных ре­зультатов между группами проводили с помощью критериев t-Стьюдента и Манна - Уитни для двух независимых групп. Статистически значимыми счита­ли результаты при p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Характеристика пациентов и анализ тяжести клинического состояния у пациентов с церебральными аневризмами до нейрохирургического лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с разорвавшимися ЦА на момент поступления в стационар

|  |  |
| --- | --- |
| **Характеристика пациентов** | **Пациенты,n=14** |
| Средний возраст, лет | 51,2±11,4 |
| Мужской пол, абс. (%) | 9 (64%) |
| Артериальная гипертензия, абс. (%) | 7 (50%) |
| Медиана суток после разрыва АА | 7 (6; 10) |
| Средний размер аневризмы в наибольшем измерении, мм | 6,4±1,7 |
| Разрыв аневризмы, абс. (%):  СМА  ВСА  ПМА-ПСА | 4 (29%)  1 (7%)  9 (64%) |
| САК, абс. (%)  САК и внутримозговое кровоизлияние, абс. (%) | 12 (86%)  2 (14%) |
| Степень тяжести состояния по шкале Ханта и Хесса, абс. (%):  I градация  II градация  III градация | 4 (29%)  8 (57%)  2 (14%) |
| Тяжесть состояния пациентов по ШКГ, баллы | 14,9±0,3 |
| Очаги ишемии головного мозга до операции, абс. (%) | 1 (7%) |

В обследованной группе у 50% пациентов в качестве сопутствующего за­болевания выявлена артериальная гипертензия различной степени, что сви­детельствует о возможной эндотелиальной дисфункции сосудов головного мозга. С разрывом аневризмы ПМА-ПСА было 64% пациентов. По степени тя­жести САК у большинства (57%) из них установлена II градация по шкале Хан­та - Хесса. Средний балл по ШКГ составил 14,9±0,3. У 1 (7%) обследованного с помощью МРТ были диагностированы очаги ишемии в левой лобной доле головного мозга в дооперационном периоде.

Исследования кислотно-основного состояния и кислородтранспортной функции крови у пациентов с разрывом ЦА в сравнении с данными практиче­ски здоровых лиц представлены в табл. 2.

Таблица 2

Значения показателей КОС и КТФК в венозной крови у пациентов с разорвавшимися ЦА на момент поступления в стационар в сравнении с данными практически здоровых лиц, M±SD

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Здоровые лица, n=20** | **Пациенты с разрывом ЦА** | **Статистическая значимость различий** |
| рН, усл. ед. | 7,35±0,036 | 7,39±0,064 | t=2,132, p=0,041 |
| АВЕ, ммоль/л | 0,55 (-1; 1,7) | 1,7 (1,0; 3,8) | НЗ |
| НСО3-, ммоль/л | 24,2 ±1,84 | 26,9±2,25 | t=2,146, p=0,032 |
| Лактат, ммоль/л | 2,04±0,74 | 2,29 ±1,2 | НЗ |
| pvCO2, мм рт. ст. | 48,7±6,3 | 44,4±4,5 | t=2,085, p=0,043 |
| pvO2, мм рт. ст. | 34,2±4,58 | 36,88±9,62 | НЗ |
| Sv02, % | 60,5±6,31 | 64,6±20,37 | НЗ |
| p50, мм рт. ст. | 25,8±2,28 | 29,42±2,94 | t=1,215, p=0,001 |
| Гемоглобин, г/л | 144,5±14,65 | 156,8±14,10 | t=2,351, p=0,025 |

Как следует из приведенных в табл. 2 данных, значения параметров КОС и КТФК у пациентов имели ряд отличий от нормальных данных, однако не вы­ходили за границы референтных значений. Так, установлен сдвиг рН в сторону алкалоза с преобладанием респираторного компонента, на что указывают по­вышение уровня рН до 7,39±0,064 усл. ед. (p=0,041) и гипокапния (снижение парциального давления углекислоты до 44,4±4,5 мм рт. ст. (p=0,043)) в веноз­ной крови обследуемых лиц. При этом отмечалось повышение содержания гидрокарбонатных ионов до 26,9±2,25 ммоль/л (р=0,032) в сравнении с дан­ными здоровых лиц, однако выраженного дисбаланса буферных оснований не выявлено - уровень АВЕ составил 1,21±3,47 ммоль/л, что не отличалось от нормальных значений.

На фоне сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и снижения сродства гемоглобина к кислороду, что проявлялось повышением значения р50 до 29,42±2,94 мм рт. ст. (р=0,001) при нормальном уровне 25,8±2,28 мм рт. ст., не наблюдалось нарушений базовых кислородтранспортных параметров кро­ви: парциальное давление и сатурация оставались в пределах референтных границ. У пациентов содержание гемоглобина значимо возрастало, что могло ухудшать реологические свойства крови при развившемся кровотечении, од­нако, с другой стороны, это повышало кислородную емкость крови и, следо­вательно, поддерживало на должном уровне кислородтранспортные характе­ристики крови.

При исследовании показателей про-, антиоксидантного баланса крови у пациентов на 7-е сутки после разрыва ЦА установлено достоверное снижение активности СОД на 15% (U=99, p=0,019) и увеличение концентрации ТБК-П на 58% (U=47, p=0,0001). При этом выявлено существенное снижение соотноше­ния СОД/ТБК-П в 2,15 раза (U=50, p=0,002) относительно здоровых лиц, что указывает на интенсификацию процессов ПОЛ и наличие оксидантного стрес­са вследствие воздействия крови, содержащей продукты распада гемоглоби­на, из разорвавшейся аневризмы (табл. 3).

Таблица 3

Активность СОД, концентрация ТБК-П и их соотношение у пациентов с ЦА в сравнении со здоровыми лицами, Ме (квартили)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Здоровые лица, n=26** | **Пациенты с разрывом ЦА** | **Статистическая значимость различий** |
| ТБК-П, мкмоль/л | 1,66 (1,31; 1,85) | 2,62 (2,23; 3,23) | U=47, p=0,0001 |
| СОД, Ед/мл | 115,5 (105,5; 129) | 100,4 (80; 115,5) | U=99, p=0,019 |
| СОД/ТБК-П | 73 (56; 86) | 34 (25; 49) | U=50, p=0,002 |

Усиление процессов ПОЛ может быть обусловлено также снижением срод­ства гемоглобина к кислороду, что способствует возрастанию выработки ак­тивных форм кислорода.

Проведен анализ параметров первичного сосудисто-тромбоцитарного ге­мостаза у пациентов на 7-е сутки после разрыва ЦА в сравнении с данными практически здоровых лиц, полученных с помощью импедансной агрегатоме- трии тромбоцитов с индуктором тромбин (Traptest) (табл. 4).

Установлено, что скорость агрегации тромбоцитов в группе пациентов была достоверно выше - 27,8 (24,6; 30,8) AU/мин относительно нормальных данных - 21,8 (20,3; 24,9) AU/мин, U=53, p=0,025. При этом степень агрегации и площадь под кривой агрегатограммы (AUC) существенно не отличались от значений здоровых лиц. Следовательно, при разрыве ЦА происходит увеличение агрегационной активности тромбоцитов на индуктор тромбин, что может приводить к повышенному тромбообразованию в церебральных сосудах. Выявленная гиперагрегация тромбоцитов в сравнении с нормой яв­ляется свидетельством повышенной вязкости крови у пациентов на 7-е сутки после разрыва ЦА, что взаимосвязано с дисфункцией эндотелия при сниже­нии атромбогенного потенциала сосудистой стенки.

Таблица 4

Параметры импедансной агрегатометрии с индуктором тромбин (Traptest) у пациентов с разрывом ЦА и здоровых лиц, Ме (квартили)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **Здоровые лица, n=16** | **Пациенты с разрывом ЦА** | **Статистическая значимость различий** |
| Скорость, AU /мин | 21,8 (20,3; 24,9) | 27,8 (24,6; 30,8) | U=53, p=0,025 |
| Степень, % | 171,8 (142,4; 192,3) | 180,8 (154,7; 204,8) | НЗ |
| AUC, AU\*min | 968,5 (884,5; 1113,5) | 1114 (981,3; 1291,8) | НЗ |

Примечание: AUC - площадь под кривой.

Показатели вторичного гемостаза в крови у пациентов в сравнении с дан­ными практически здоровых лиц представлены в табл. 5.

Таблица 5

Показатели вторичного гемостаза у пациентов с разрывом ЦА и здоровых лиц, M±SD

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Здоровые лица, n=16** | **Пациенты с разрывом ЦА** | **Статистическая значимость различий** |
| АПТВ, сек. | 29,4±3,7 | 31,8±4,1 | НЗ |
| ПВ, сек. | 13,2±1,1 | 12,1±1,0 | t=2,27, p=0,03 |
| Фибриноген, г/л | 3,79±0,68 | 4,0±0,6 | НЗ |
| МНО | 0,95±0,08 | 1,0±0,06 | НЗ |

Как следует из табл. 5, в группе пациентов установлено значимое укороче­ние ПВ (t=2,27, p=0,03) по сравнению со здоровыми лицами. Другие показате­ли не отличались от значений нормы. Гиперкоагуляционный сдвиг внешнего пути свертывания у пациентов обусловлен развившимся у них аВЧК.

У пациентов с разрывом АА в первые 7 суток нарушение реологических характеристик крови, несомненно, ведет к изменению ее кислородтран­спортной функции и кислотно-основного баланса. На фоне сдвига рН в сто­рону алкалоза с преобладанием респираторного компонента отмечалось снижение сродства гемоглобина к кислороду и повышение значения р50 до 29,42±2,94 мм рт. ст. (р=0,001) при нормальном уровне 25,8±2,28 мм рт. ст., однако при этом не наблюдалось нарушений базовых кислородтранспортных параметров крови: парциальное давление и сатурация оставались в преде­лах референтных границ. Можно предположить, что выявленное отклонение уровня р50 явилось компенсаторно-приспособительным механизмом для поддержания адекватного уровня содержания кислорода в крови и преду­преждения гипоксии мозга у пациентов после разрыва ЦА, что особенно важно для жизнедеятельности мозговых структур в целом и для обеспечения аэробного метаболизма в частности [20].

Избыточная продукция активных метаболитов ПОЛ способна изменять функцию сосудистого эндотелия, подвергая окислению и нарушая функции мембранных структур нервных и эндотелиальных клеток, оказывая нейро­токсическое воздействие на сосудистую стенку церебральных артерий, вы­зывая снижение эндотелийзависимой вазодилатации и усиление процессов тромбообразования [21, 22]. Полученные результаты свидетельствует о воз­никновении повышенной тромбин-зависимой функциональной активности тромбоцитов и склонности к гиперкоагуляции у пациентов на 7-е сутки после разрыва АА, что обусловлено развитием аСАК, наличием дисфункции эндоте­лия и гиперактивацией процессов ПОЛ.

Изменения в соотношении коагуляционно-реологических показателей нередко сопровождаются нарушениями общединамических и цереброва­скулярных характеристик в периоперационном периоде. Многие авторы в острый период разрыва АА описывают наличие фазности хронического вну­трисосудистого свертывания крови в зависимости от времени, прошедшего после САК. В острый период разрыва АА внутрисосудистое свертывание при­нимает более острое течение и сопровождается усилением гемокоагуляци­онных свойств крови. Обнаруживаемые признаки внутрисосудистого сверты­вания крови - продукты распада фибриногена и фибрина, агрегация эритро­цитов в целом носят незавершенный характер в виде нестабилизированных растворимых сгустков крови, что связывают с недостаточным тромбогенным потенциалом крови, и в дальнейшем это приводит к нарушениям гемостаза в виде гипокоагуляции [23, 24].

Современная клиническая практика требует расширения и индивидуали­зации критериев оценки состояния пациента и эффективности проводимой терапии на основании комплекса показателей, при этом особое внимание следует уделять динамике транспорта и потребления кислорода, а также об­менных процессов в тканях. Опасность развития и углубления коагуляцион­но-реологических нарушений крови в остром периоде разрыва АА на фоне проводимого лечения требует дальнейшего изучения показателей кислород­ного обмена, первичного и вторичного гемостаза для своевременного лече­ния, направленного на устранение и предупреждение послеоперационных осложнений.

Заключение

Анализ метаболических нарушений у пациентов с ВЧК на 7-е сутки после разрыва АА продемонстрировал, что на фоне сдвига рН в сторону алкалоза с преобладанием респираторного компонента происходит снижение сродства гемоглобина к кислороду и повышение значения р50 до 29,42±2,94 мм рт. ст. (р=0,001) при нормальном уровне 25,8±2,28 мм рт. ст., однако при этом не наблюдалось нарушений базовых кислородтранспортных параметров кро­ви: парциальное давление и сатурация оставались в пределах референтных границ. В данные сроки разрыва ЦА у пациентов установлены развитие про-, антиоксидантного дисбаланса в виде снижения соотношения СОД/ТБК-П в 2,15 раза (p=0,002); повышение вязкости крови за счет увеличения скорости агрегации тромбоцитов (р=0,025) и признаки гиперкоагуляции в виде уко­рочения ПВ (р=0,03). Полученные результаты характеризуют биохимические особенности развития ВЧК в эти сроки наблюдения, и дальнейшее их изуче­ние позволит выявить возможные точки приложения для коррекции тяжелых клинико-метаболических нарушений, обусловленных развитием ВЧК анев­ризматического генеза.

**Литература**

1. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association / J.B. Bederson [et al.] // Stroke. - 2009. - Vol. 40, № 3. - Р. 994-1025.
2. Biology of intracranial aneurysms: role of inflammation / N. Chalouhi [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. - 2012. - Vol. 32, № 9. - Р. 1659-1676.
3. Клинико-биохимические нарушения и морфологические изменения сосудов головного мозга при разорвавшихся артериальных аневризмах / Р.Р. Сидорович [и др.] **//** Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. - 2017. - Т. 7 (2). - С. 196-207.
4. Морфологические маркеры возникновения аневризм сосудов виллизиева круга / Н.А. Трушель [и др.] // Журнал функциональной анатомии, спортивной морфологии, интегративной антропологии и медико­социальной реабилитации им. Б.А. Никитюка. - 2017. - № 1. - С. 51-57.
5. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage. A Meta-Analysis / T. Gaberel [et al.] // Stroke. - 2011. - Vol. 42. - P. 2776-2781.
6. Kolias, A.G. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches / A.G. Kolias, J. Sen, A. Belli // J Neurosci Res. - 2009. - Vol. 87(1). - P. 1-11.
7. Lovelock, C.E. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review / C.E. Lovelock, G.J. Rinkel, P.M. Rothwell // Neurology. - 2010. - № 74. - Р. 1494-1501.
8. Rabinstein, A.A. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage / A.A. Rabinstein, E.F.M. Wijdicks // Current Treatment Options in Neurology. - 2005. - Vol. 7. - P. 99-107.
9. Quality of life and outcome after treatment of ruptured cerebral aneurysms: results of a single center in Switzerland / L. Schwyzer **[**et al.**]** // Acta Neurochir Suppl. - 2015. - Vol. 120. - P. 197-201.
10. Крылов, В.В. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм / В.В. Крылов, А.А. Калинкин, С.С. Петриков // Неврологический журнал. - 2014. - № 5. - С. 4-11.
11. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / А.И. Баранич [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2018. - Т. 82, № 4. - С. 109-116.
12. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia / M.D.I. Vergouwen [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. -2008. - Vol. 28 (11). - P. 1761-1770.
13. Коррекция гемостазиологических синдромов при лечении артериальных аневризм головного мозга в периоперационный период / О.А. Цимейко [и др.] // Укр. нейрохирур. журнал. - 2002. - № 1. - С. 46-50.
14. Endovascular management of acute epidural hematomas: clinical experience with 80 cases / C. Peres **[**et al.] // J. Neurosurg. - 2018. - Vol. 128(4). - P. 1044-1050.
15. Нечипуренко, Н.И. Катехоламины при инфаркте мозга / Н.И. Нечипуренко, И.А. Гончар // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. - 2014, № 3 (23). - С. 18-26.
16. Cleavage of the plasma membrane Na+/Ca2+ exchanger in excitotoxicity / D. Bano [et al.] // Cell. - 2005. - Vol. 120. - P. 275-285.
17. Влияние нормобарической гипероксии на оксигенацию и метаболизм головного мозга, состояние окислительного стресса у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга / А.А. Солодов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2013. - № 4. - С. 66-71.
18. De Georgia, M.A. Brain tissue oxygen monitoring in neurocritical care / M.A. De Georgia // J. Intensive Care Med. - 2015. - Vol. 30(8). - P. 473-83.
19. Cerebral perfusion response to hyperoxia / D.P. Bulte [et al.] // J. Cereb Blood Flow Metab. - 2007. - Vol. 27(1). - P. 69-75.
20. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion / A.J. Molyneux [et al.] // Lancet. - 2005. - Vol. 366. - P. 809-817.
21. Vascular disruption and blood-brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage / R.F. Keep [et al] // Fluids Barriers CNS. - 2014. - Vol. 11. - P. 18.
22. Macdonald, R.L. Cerebral vasospasm and free radicals / R.L. Macdonald, B.K. Weir // Free Radic. Biol. Med. - 1994. - Vol. 16 (5). - P. 633-643.
23. Платонова, Т.М. Комплексная лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови / Т.М. Платонова, Т.М. Чернишенко, О.В. Горницкая // Лаб. диагностика. - 2000. - № 3. - С. 3-11.
24. Базовая терапия ишемического церебрального инсульта: Метод терапевтической гемодилюции / В.В. Попов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 4. - С. 44-48.

УДК 616-098:546.41]:616.831-005.4-036.12

Нечипуренко Н.И.1, Прокопенко Т.А.1, Пашковская И.Д.1, Патапович М.П.2, Зажогин А.П.3

1. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
2. Белорусская государственная академия связи, Минск, Беларусь
3. Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Nechipurenko N.1, Prokopenko T.1, Pashkovskaya I.1, Patapovich M.2, Zajogin A.3 1 Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

1. Belarusian State Academy of Telecommunications, Minsk, Belarus
2. Belarusian State University, Minsk, Belarus

Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на морфоструктуру и распределение кальция в дегидратирующих каплях плазмы, его содержание в крови и волосах у пациентов с хронической ишемией головного мозга

Influence of Low-Intensity Laser Radiation on the Morphostructure and Distribution of Calcium in Dehydrating Plasma Drops, its Content in Blood and Hair in Patients with Chronic Cerebral Ischemia

Резюме

Обследован 51 пациент с ДЭ 1-й и 2-й стадии. Все пациенты разделены на 2 основные и 2 контрольные группы в зависимости от стадии заболевания и получаемого лечения. В основных группах дополнительно к базисной тера­пии назначали внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). У пациентов контрольной группы с ДЭ 2-й стадии на момент госпитализации наблюдает­ся достоверное снижение уровня кальция в крови. При включении ВЛОК в состав комплексной терапии у пациентов обеих основных групп выявлена тенденция к возрастанию содержания кальция в крови. При госпитализа­ции у пациентов с ДЭ в волосах отмечалось снижение содержания Ca2+ на 36% по сравнению с данными здоровых лиц, также установлено уменьшение концентрации кальция за 3-5 мес. до госпитализации у 50% пациентов. В основных и контрольных группах наблюдаются изменения в локальном пространственном распределении кальция и морфологической структуре дегидратирующих капель биожидкостей, которые имеют тенденцию к норма­лизации после проведенного лечения с включением ВЛОК.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, низкоинтенсивное лазерное излучение, морфологическая структура плазмы, кальций.

Abstract

We examined 51 patients with DE of the 1st and 2nd stages, divided into 2 main and 2 control groups, depending on the stage of the disease and the treatment received. In the main groups, in addition to the basic therapy, intravenous laser blood irradiation (ILBI) was prescribed. In patients of the control group with DE of the 2nd stage at the time of hospitalization, there is a significant decrease in the level of calcium in the blood. With the inclusion of ILBI in the complex therapy in patients of both main groups, a tendency to an increase in the content of calcium in the blood was revealed. During hospitalization in patients with DE in the hair, there was a 36% decrease in Ca2+ content compared with data from healthy individuals, and a decrease in calcium concentration was also found 3-5 months before hospitalization in 50% of patients. In the main and control groups, there are changes in the local spatial distribution ofcalcium and the morphological structure of dehydrating drops of biofluids, which tend to normalize after treatment with the inclusion of ILBI.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, low-intensity laser radiation, morphological structure of plasma, calcium.

Введение

Важнейшую роль в сложных биохимических процессах, являющихся хими­ческой основой жизнедеятельности центральной нервной системы, играют макро- и микроэлементы - неотъемлемые биологически активные ингреди­енты нервной ткани [1]. Следует отметить, что ряд соматических заболеваний вызывают отклонения в содержании химических элементов и дисбаланс ме­таллолигандного гомеостаза, что в свою очередь изменяет состояние нерв­ной системы и формирует неблагоприятный фон для дебюта и развития ее поражений [2, 3].

В настоящее время большое значение в поддержании оптимальных усло­вий жизнедеятельности организма имеет минеральный обмен. К одному из эссенциальных структурных элементов относится кальций, который выполня­ет важную каталитическую и регуляторную функции.

В патогенезе ишемии головного мозга, как острой, так и хронической, важ­ную роль играет увеличение внутриклеточной концентрации кальция, кото­рый способствует активации рецепторов NMDA, АМРА (GluR2) [4]. Показано, что он может выступать в роли сигнальной молекулы, выполняя функции пер­вичного, вторичного и даже третичного мессенджера, т. е. управлять генера­цией и регуляцией информации, в том числе собственной [5, 6].

Оптимальный уровень свободного Ca2+ внутри клетки составляет 100-200 нМ, однако возможны значительные колебания этого уровня в цитозоле, но лишь в течение непродолжительного времени. Одним из механизмов, регулирую­щих кальциевую перегрузку клеток, является возможность захвата больших количеств Ca2+ митохондриями и депонирования его в виде нерастворимой фосфорнокислой соли - гидроксиапатита. Так как процесс этот сопряжен с энергозатратами, то происходит уменьшение или прекращение синтеза АТФ, необходимого для удаления Ca2+ из цитоплазмы [5].

Кальций катализирует также многочисленные биохимические процессы в нейронах и участвует в пластичности нервных сетей. С обменом этого биоэле­мента тесно связано функционирование многочисленных белков и фермен­тов, а также синергические и антагонистические отношения с микроэлемен­тами. Конкурентные взаимоотношения между различными металлами (цинк, медь, кадмий) и кальцием могут определять самые разнообразные биологи­ческие эффекты, и в конечном счете течение многих неврологических заболе­ваний, в т. ч. ишемического генеза [7]. Показано, что повышенное высвобож­дение Ca2+ способствует ишемическому повреждению нейронов вследствие вазоконстрикции и инициации каскада апоптоза [1, 8].

Одним из перспективных методов лечения цереброваскулярной патоло­гии является низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), в частности вну­тривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). Существует несколько гипотез его терапевтического действия при различных патологических состояниях нервной системы, учитывающих модуляцию кальций-зависимых процессов под влиянием лазерного излучения (ЛИ).

В рамках гипотезы о фотодинамическом механизме действия НИЛИ пор­фирины рассматриваются как фотосенсибилизаторы. Поглощая световую энергию, они стимулируют фотосенсибилизированные свободнорадикаль­ные реакции с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мем­бранах лейкоцитов с образованием первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Накопление продуктов ПОЛ в мембранах способствует увеличению ион­ной проницаемости, в том числе для ионов Ca2+. Увеличение концентрации кальция в цитозоле лейкоцитов запускает кальций-зависимые процессы, тем самым повышая уровень функциональной активности клетки. К таким кальций-зависимым процессам можно отнести высвобождение медиаторов воспаления (цитокинов), обусловливающих противовоспалительное дей­ствие НИЛИ, выделение клетками эндотелия оксида азота [9].

Как известно, при ишемических нарушениях головного мозга высокая концентрациях кальция в нейронах является триггером нарушения ионного транспорта и активации цитоплазматических ферментов (липаз, эндонукле­аз, протеинкиназ), кальций-опосредованной эксайтотоксичности и глутамат­кальциевого каскада, а также способствует агрегации тромбоцитов, актива­ции реакций ПОЛ.

В соответствии с мембранной теорией основное биостимулирующее дей­ствие ЛИ связано со структурно-функциональными перестройками мембран­ных образований клеток и внутриклеточных органелл. Действие НИЛИ мож­но продемонстрировать на примере мембраносвязанной аденилатциклазы, превращающей АТФ в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), которая содержит домены, формирующие каталитическое ядро. Низкоинтенсивное лазерное излучение влияет на пространственную структуру этих доменов, что может привести к изменению каталитической активности фермента и увели­чить количество цАМФ, который в свою очередь приводит к снижению вну­триклеточной концентрации ионов кальция [10].

В термодинамической модели действия НИЛИ в качестве первичного фак­тора действия показан локальный нагрев (возникновение градиента темпера­туры), вызывающий высвобождение ионов кальция из депо с последующей активацией кальций-зависимых процессов. Это приводит к развитию каскада ответных реакций на всех уровнях организма: активации работы митохон­дрий, клеточного метаболизма и пролиферации, нормализации работы им­мунной и сосудистой систем, включения в процесс вегетативной и централь­ной нервной системы [11].

По мнению ряда ученых, основными точками приложения НИЛИ в красной и инфракрасной областях излучения длин волн являются следующие патоге­нетические звенья ишемии головного мозга: микрогемоциркуляция, система гемостаза, кислородтранспортная функция крови, реакции ПОЛ-АОС, гидро- ионный обмен, реология крови [12-15].

В настоящее время актуально изучение твердых состояний различных био­логических жидкостей организма (БЖ) [16, 17], что обусловлено поиском новых диагностических методик при патологических состояниях организма. Одним из таких методов является клиновидная дегидратация биожидкостей [18].

При использовании метода клиновидной дегидратации установлено, что БЖ структурируются и приобретают различные морфологические формы при переходе в твердую фазу. Фация - сухая пленка БЖ, полученная при дегидра­тации. Морфологическая картина фации демонстрирует протекающие в ней молекулярные взаимодействия. При клиновидной дегидратации создаются особые условия самоорганизации, в ходе которых образуются индивидуаль­ные для разных БЖ, индивидуумов и патологических состояний специфиче­ские структуры. При ряде заболеваний нервной системы ишемического гене­за характер растрескиваний меняется как в центральной, так и в перифериче­ской частях капли БЖ.

Определение элементного состава высохшей на поверхности капли плаз­мы с помощью лазерной спектрометрии с изучением характера распределе­ния кальция по диаметрам дегидратирующих капель биоматериала с полуко- личественной оценкой интенсивности их спектральных линий позволяет про­водить экспресс-диагностику с выявлением определенных нарушений при ишемических поражениях головного мозга острого и хронического генеза.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), относится к числу наиболее распространенных сосудистых заболеваний головного мозга, нередко начинаясь в трудоспособном возрасте. Наиболее частыми причинами сосудистой энцефалопатии являются атеросклероз арте­рий и артериальная гипертензия [19, 20].

В развитии ХИМ основная роль принадлежит гипоксии, однако многие механизмы развития заболевания окончательно не установлены. Следствием уменьшения кровоснабжения мозга является диффузное изменение белого вещества - лейкоареоз, выявляемый с помощью КТ и МРТ. Для хронической гипоперфузии мозга характерны низкое перфузионное давление, замедление церебрального кровотока, уменьшение содержания кислорода в крови, сдви­ги метаболизма в сторону анаэробного гликолиза, лактат-ацидоз и гиперос­молярность. Гиперосмолярность и лактат-ацидоз приводят к дальнейшему уменьшению перфузии и развитию капиллярного стаза [21].

При прогрессировании заболевания морфологически относительно со­хранна кора головного мозга, но больше страдает белое вещество, в первую очередь олигодендроциты, осуществляющие функцию синтеза и поддержа­ния структуры миелина. Это обусловлено тем, что при ДЭ мозговой кровоток нарушается главным образом в зонах смежного кровоснабжения между ветвя­ми медуллярных артерий, идущих от поверхности мозга и хориоидальных ар­терий, так как в этих зонах недостаточно развито коллатеральное кровоснаб­жение [22]. В патогенезе ДЭ немаловажное значение придается расстройству венозного кровоснабжения, нарушениям гематоэнцефалического барьера и ликвородинамики, что в совокупности обусловливает высокую уязвимость белого вещества и развитие более тяжелой его патологии по сравнению с ко­рой головного мозга.

**Цель исследования**

Изучить особенности морфоструктуры и распределения кальция в деги­дратирующих каплях плазмы крови, его содержание в крови и волосах у паци­ентов с хронической ишемией головного мозга в условиях применения ВЛОК.

Материалы и методы

Обследован 51 пациент в возрасте 52-75 лет с ДЭ 1-й и 2-й стадии. Все па­циенты были разделены на группы сравнения и основные: 1-я группа срав­нения - 8 человек (1-я стадия; базисная терапия); 2-я группа сравнения - 13 человек (2-я стадия; базисная терапия); 3-я основная группа - 11 чело­век (1-я стадия; базисная терапия + ВЛОК); 4-я основная группа - 19 человек (2-я стадия; базисная терапия + ВЛОК). В качестве нормальных показателей ис­пользованы результаты исследования 23 практически здоровых лиц. Все па­циенты находились на стационарном лечении в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Количественное содержание кальция в волосах и цельной крови опреде­ляли методом атомно-эмиссионной спектрометрии на установке ЭМАС-200М.

Морфоструктурный анализ и распределение кальция в плазме дегидра­тирующих капель были изучены у 11 пациентов с ДЭ обеих стадий, которые были разделены на две группы: основная группа - 6 человек (базисная тера­пия + ВЛОК); контрольная группа - 5 человек (базисная терапия). В качестве контрольных показателей использовали данные 7 практически здоровых лиц.

Пациенты с ДЭ в составе базисной терапии получали антиагреганты (кар- диомагнил или аспирин по 75 мг внутрь ежедневно); антиоксиданты (5-ный раствор мексибела по 4-6 мл внутривенно/внутримышечно № 10); нейропро­текторы, симптоматическую терапию. Внутривенное лазерное облучение кро­ви осуществляли полупроводниковым лазером «Люзар МП» с длиной волны 0,67 мкм и выходной мощностью 3,5-4 мВт. Курс лечения составлял 7-8 20-ми­нутных процедур на фоне базисной терапии.

Морфоструктурный анализ дегидратирующих капель плазмы исследовали до и после лечения. Образцы готовили по следующей методике: каплю плазмы наносили на поверхность тщательно промытой подложки из полиметилмета­крилата с помощью микропипетки. Объем капли составлял 10 мкл. Процесс сушки проходил при температуре 20-25 °С и относительной влажности воз­духа 60-65% в течение 90-120 минут. Для получения снимков использовали оптический микроскоп Биолам (Россия) со светодиодной подсветкой и веб­камерой (окуляр 9х, объектив 15х).

Для изучения распределения кальция по диаметру дегидратирующей кап­ли плазмы использовали лазерный многоканальный атомно-эмиссионный спектрометр LSS-1.

Содержание кальция в волосах исследовали у пациентов с ДЭ смешан­ного (атеросклеротическая + гипертензивная) генеза, преимущественно 2-й стадии. Для сравнения полученных результатов использовали данные уровня кальция в волосах 10 условно здоровых добровольцев, не связанных с профессиональной деятельностью, способной оказывать влияние на его содержание в волосах.

Статистический анализ полученных данных проводили с использовани­ем программы Statistica 10.0. Для сравнения полученных результатов между группами использовали критерий Манна - Уитни для двух независимых групп. Статистически значимыми считали результаты при p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

У пациентов с 1-й стадией ДЭ в контрольной группе установлена тенден­ция к повышению уровня кальция, при 2-й стадии - снижение его содержания (р<0,001) в крови по сравнению со здоровыми лицами. После лечения у па­циентов обеих стадий ДЭ значимых изменений содержания кальция не выяв­лено, однако в основных группах у пациентов обеих стадий ДЭ наблюдалась тенденция к возрастанию уровня кальция в крови относительно показателей у здоровых лиц и до лечения (табл. 1).

Таблица 1

Содержание кальция в крови у пациентов с ДЭ в различных группах, Ме (25; 75 квартили)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | | **Здоровые лица, n=23** | **ДЭ, 1-я стадия** | | **ДЭ, 2-я стадия** | |
| **контроль­ная, n=8** | **основная, n=11** | **контроль­ная, n=13** | **основная, n=19** |
| Ca, ммоль/л | до лече­ния | 7,9 (5,6; 27,4) | 13,1  (8,3; 24,3) | 13,5  (6,7; 32,4) | 5,5  (2,4; 9,6) р<0,001 | 14,6  (4,3; 32,1) |
| после  лечения | 18,4 (12,4; 40,5) | 25,2  (8,1; 36,2) | 5,6 (1,3; 15,6) | 19,1  (4,0; 37,7) |

У пациентов с ДЭ в волосах выявлена тенденция к снижению содер­жания Ca2+ на 36% по сравнению с данными здоровых лиц (122 448 (81 301; 171 110) мкг/100 г и 79 285 (15 986; 203 027) мкг/100 г у пациентов с ДЭ на момент госпитализации в стационар. Тенденция к снижению уровня кальция в волосах, очевидно, связана с уменьшением запасов этого макроэлемента в специфиче­ских депо в результате возрастания потребления кальция при изменении раз­личных факторов регуляции биохимических и функциональных процессов ЦНС в условиях длительной ишемизации ряда структур головного мозга.

С помощью методики определения концентрации химических элементов по интенсивности их спектральных линий проведена ретроспективная оцен­ка распределения кальция по длине волос у пациентов с ХИМ во время и на момент окончания стационарного лечения. Установлено, что у 50% пациентов наблюдалась низкая концентрация Са уже за 3-5 мес. до и на момент госпита­лизации, а у 50% пациентов концентрация этого макроэлемента была в преде­лах референтных границ, определенных для содержания Са в волосах [23].

В качестве примеров приводим результаты обработки спектров образцов волос по их длине у пациентов с ХИМ (рис. 1, 2).

Пациентка М., 73 года. Диагноз: энцефалопатия сложного генеза 2-й ст. Со­путствующий диагноз: ИБС, стенокардия напряжения, АГ II, риск 4. Н1.

Как видно из рис. 1, у пациентки М. имеется существенное снижение кон­центрации Са на протяжении 2 мес. до момента госпитализации, в то же вре­мя после лечения в момент выписки из стационара показана нормализация уровня Ca в волосах.

Пациентка В., 75 лет. Диагноз: энцефалопатия сложного генеза 2-й ст. с лег­ким центральным вестибулярным синдромом, астенодепрессивным синдро­мом. Сопутствующий диагноз: вертеброгенная цервикокраниалгия, умерен­ный болевой синдром, АГ II, риск 3. Н0.

На рис. 2 представлены изменения концентрации Ca2+ ретроспективно у пациентки В., 75 лет, в течение 20 мес. Отмечались эпизоды кратковременного снижения кальция ниже границы референтных значений за 8,5 и 3 месяца до госпитализации, которые после курса стандартной терапии оставались ниже нормы.

Следовательно, содержание кальция в волосах и его распределение по их длине отличается значительной вариативностью и зависит от длительности заболевания, этиологических факторов и сопутствующей патологии.

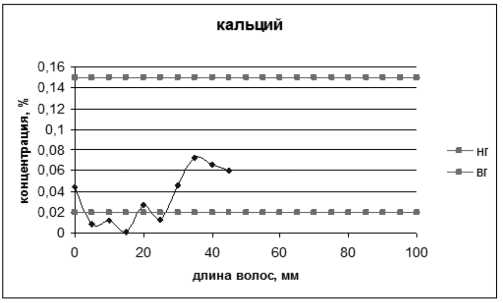


Рис. 1. Концентрация (в %) Са в последовательных точках по длине волос

(10 мм соответствует 1 мес.) у пациентки М.

Примечания: на рис. 1 и 2 точка 0 на оси координат соответствует моменту окончания стационарного лечения; нг - нижняя граница, вг - верхняя граница референтных значений.



Рис. 2. Концентрация (в %) Са в последовательных точках по длине волос у пациентки В.

Морфологический анализ центральной области дегидратирующих капель плазмы крови пациентов до лечения показал, что у лиц, имеющих одинако­вую патологию, не наблюдается единообразного структурообразования БЖ (рис. 3). Это может быть обусловлено действием различных этиологических

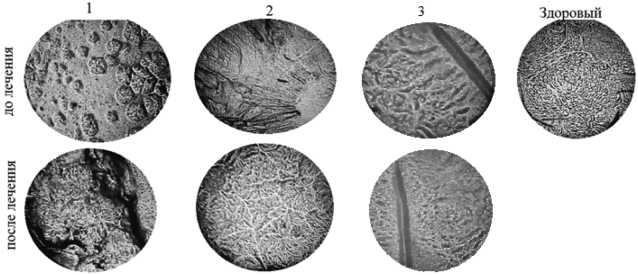


Рис. 3. Морфологическая структура дегидратирующих капель плазмы крови пациентов с ДЭ (№№ 1-3) на момент госпитализации и после лечения; здорового добровольца

факторов при формировании патологии. Фации плазмы пациентов отличают­ся от фаций здоровых лиц, которые характеризуются четко структурирован­ными, мелкоячеистыми растрескиваниями. У пациента 1 наблюдается нети­пичное структурирование белка, происходящее в верхних слоях высыхающей капли плазмы, при этом на поверхность фации вытесняется NaCl. У пациента 2 фация представлена мелкими штриховыми трещинами, которые являются маркерами ДЭ. Фация пациента 3 имеет широкую трещину - маркер склеро­тических изменений. После проведенного лечения с включением ВЛОК (паци­енты 1, 2) морфологическая картина фаций имеет тенденцию к нормализации, что более выражено у пациента 2. При применении базисной терапии у паци­ента 3 также видна положительная динамика (уменьшение ширины трещины).

На рис. 4 показано распределение кальция по диаметру дегидратирующей капли плазмы (1, 2 - пациенты, получавшие ВЛОК; 3 - пациент, получавший ба­зисную терапию). У пациентов с ХИМ на момент госпитализации наблюдается хаотичное образование коагуляционных центров, неравномерное распреде­ление кальция как по слоям, так и по поверхности капли. После включения ВЛОК в терапию у пациентов максимальное распределение кальция наблю­дается ближе к периферии капли. У пациента 3 после применения базисной терапии нормализации распределения кальция не наблюдается.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования у пациентов с ХИМ на момент госпитализации были выявлены изменения в локальном пространственном распределении кальция и морфологической структуре дегидратирующих капель биожидкостей, которые имеют тенден­цию к нормализации после проведенного лечения с включением ВЛОК.

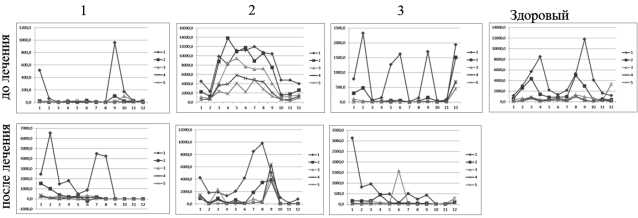


Рис. 4. Интенсивность линий Ca II (393,239 нм) в атомно-эмиссионных спектрах плазмы пациентов с ДЭ (№№ 1-3) на момент госпитализации и после лечения; здорового добровольца (по вертикальной оси отображена интенсивность линий кальция в отн. ед., по горизонтальной - номера точек)

Заключение

Впервые исследовано влияние ВЛОК на морфоструктуру и распределение кальция в дегидратирующих каплях плазмы крови у пациентов с ДЭ 1-й и 2-й стадий. В патогенетической структуре ишемии головного мозга значительную роль играют макро- и микроэлементные нарушения, в т. ч. одного из важней­ших химических элементов организма - кальция. Установлены изменения со­держания кальция в крови и характер его распределения в последовательных точках по длине волос за 3-5 мес. до госпитализации, а также морфоструктура и распределение кальция по диаметру дегидратирующей капли плазмы крови у пациентов с ДЭ на момент госпитализации, под влиянием базисной терапии и в условиях комплексного лечения с ВЛОК.

Позитивная динамика изученных показателей в основных группах объ­ясняется системным и многофакторным эффектом ВЛОК, в первую очередь улучшением микроциркуляции во всех структурах ЦНС, что предполагает активацию обменных процессов и мобилизацию адаптивных резервов орга­низма. Как показано в работе [24], это обусловлено, скорее всего, позитивным влиянием облучения крови в красной области излучения длин волн и стиму­ляцией гуантилатциклазы и NO-синтазы, служащими первичными акцептора­ми лазерного излучения.

**Литература**

1. Кудрин, А.В. Микроэлементы в неврологии : обучающие программы ЮНЕСКО / А.В. Кудрин, О.А. Громова. - М. : Гэотар-Медиа, 2006. - 303 с.
2. Курец, Н.И. Роль дисбаланса химических элементов в формировании хронической патологии у детей / Н.И. Курец // Мед. новости. - 2006. - № 2. - С. 7-17.
3. Скальный, А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет (микроэлементы и антиоксиданты в восстановлении здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС) / А.В. Скальный, А.В. Кудрин. - М., 2000. - 421 с.
4. Yao, H. Calcium and pH homeostasis in neurons during hypoxia and ischemia / H. Yao, G.G. Haddad // Cell Calcium. - 2004. - Vol. 36, № 3-4. - P. 247-255.
5. Кухта, В.К. Некоторые особенности действия ионов кальция в клетках в качестве сигнальной молекулы / В.К. Кухта, А.Д. Таганович, Э.И. Олецкий // Медицинский журнал. - 2010. - № 2. - С. 12-14.
6. Maddens, M. Hypertension: Etiology, Diagnosis, Treatment, Prognosis, Screening / M. Maddens // Prim. Care. - 2005. - Vol. 32, № 3. - P. 723-753.
7. Громова, О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О.А. Громова, А.В. Кудрин. - М. : Алев-В, 2001. - 274 с.
8. Изменения макро- и микроэлементного состава крови и волос у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Н.И. Нечипуренко [и др.] // Весц НАНБ. Сер.мед. наук. - 2009. - № 2. - С. 5-9.
9. Козлов, В.И. Фотоактивирующее влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на систему микроциркуляции и лимфоидные органы / В.И. Козлов, В.В. Асташов // Лазерная медицина. - 2020. - № 1. - С. 9-17.
10. Физико-химические механизмы биологического действия лазерного излучения / Н.Д. Девятков, С.М. Зубкова, И.Б. Лапрун, Н.С. Макеева // Успехи современной биологии. - 1987. - Т. 103. - С. 31-43.
11. Москвин, С.В. Эффективность лазерной терапии. Т. 2 / С.В. Москвин. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. - 896 с.
12. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (экспериментальные и клинические аспекты) / Н.И. Нечипуренко [и др.]; под ред. Н.И. Нечипуренко. - Минск: Бизнесофсет, 2010. - 192 с.
13. Белов, В.В. Взаимосвязь переносимости физической нагрузки с показателями свободно-радикального окисления и нитроксидэргической системы у больных нестабильной стенокардией при лазерном облучении крови / В.В. Белов, У.В. Харламова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - № 7. - С. 47-50.
14. Карнеев, А.Н. Коррекция свободнорадикальных процессов у больных хронической ишемией мозга методом внутривенного лазерного облучения крови / А.Н. Карнеев, З.Ю. Соловьева, А.Ж. Федин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. - 2007. - № 3. - С. 135-145.
15. Галиновская, Н.В. Психовегетативный статус при ишемических повреждениях головного мозга: монография / Н.В. Галиновская, Н.Н. Усова, Л.А. Лемешков. - Гомель: ГомГМУ, 2015. - 228 с.
16. Морфоструктурный анализ биологических жидкостей / М.Э. Бузоверя [и др.] // Журнал технической физики. - 2012. - Т. 82, № 7. - С. 123-128.
17. Морфологическое и спектрофотометрическое исследование плазмы крови пациентов с аневризмой сосудов головного мозга / Ж.И. Булойчик [и др.] // Журнал БГУ. Физика. - 2018. - № 1. - С. 9-17.
18. Шабалин, В.Н. Морфология биологических жидкостей человека. / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина. - М.: Хризостом, 2001. - 302 с.
19. Гусев, Е.И. Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Е.И. Чуканова // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 2005. - № 2. - С. 35-39.
20. Гулевская, Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. - М.: ОАО «Издательство «Медицина». - 2009. - 296 с.
21. Хорват, Ш. Кавитон в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения / Ш. Хорват // Неврол. журнал. - 2004. - Т. 9, № 4. - С. 39-46.
22. Власова, И.В. Церебральная гемодинамика при дисциркуляторной энцефалопатии, ее значение в выборе метода лечения: автореф. дис. ... канд.мед. наук. / И.В. Власова. - Кемерово, 2001.
23. Скальный, А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение) / А.В. Скальный. - М.: КМК, 2001. - 96 с.
24. Физические и биологические предпосылки регенераторных эффектов низкоинтенсивных лазерных излучений (обзор) / Владимирский В.Е. [и др.] // Курортная медицина. - 2018. - №4. - С. 91-99.

***Исследование морфоструктуры и распределения кальция в дегидра­тирующих каплях плазмы крови проводится в рамках НИР, финансируе­мой БРФФИ (договор № М21-011).***

УДК 616.831-009.24

Змачинская О.Л., Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Пашковская И.Д. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Zmachynskaya O., Nechipurenko N., Sidorovich R., Pashkouskaya I.

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

Течение эпилептических приступов у пациентов после нейрохирургического лечения неразорвавшихся и разорвавшихся церебральных артериальных аневризм

The Course of Epileptic Seizures in Patients after Neurosurgical Treatment of Unruptured and Ruptured Cerebral Arterial Aneurysms

Резюме

В статье проанализировано течение эпилептических приступов у 40 па­циентов после нейрохирургического лечения неразорвавшихся и разорвав­шихся артериальных аневризм (АА), проведено сравнение течения эпилеп­тических приступов в группах пациентов с неразорвавшимися (17 человек) и разорвавшимися (23 человека) церебральными АА. Выявлены особенности течения эпилептических приступов в указанных группах пациентов.

**Ключевые слова:** церебральная артериальная аневризма, эпилептические приступы.

Abstract

The course of epileptic seizures in 40 patients after neurosurgical treatment of unruptured and ruptured arterial aneurysms was analyzed in the article, the course of epileptic seizures in group of patients with unruptured (17 persons) and ruptured (23 persons) cerebral arterial aneurysms was compared. The features of the course of epileptic seizures in the groups of patients were revealed.

**Keywords:** cerebral arterial aneurysm, epileptic seizures.

Введение

Эпилепсия может развиваться у пациентов с артериальными аневризмами (АА), а эпилептические приступы возникают как до разрыва, так и после ней­рохирургического лечения АА.

По мнению ряда авторов, неразорвавшиеся АА редко являются причиной эпилепсии [1]. Однако АА головного мозга, особенно расположенные супра- тенториально, в 14% случаев могут осложняться эпилептическими присту­пами [2-5].

Кровотечение из аневризмы повышает риск развития приступов в не­сколько раз. Субарахноидальное кровоизлияние может сопровождаться развитием острых симптоматических судорожных приступов (ОССП), возни­кающих в тесной временной взаимосвязи с острыми повреждениями цен­тральной нервной системы метаболического, токсического, структурного, ин­фекционного или воспалительного характера [6]. Временной период обычно ограничен первой неделей после острого патологического состояния [7].

Эпилептические приступы могут возникать также впервые после нейрохи­рургического лечения АА. Частота возникновения эпилептических приступов у пациентов, оперированных по поводу АА, варьирует, по различным данным, в диапазоне от 3,0% до 42,1% [8].

В ряде исследований достаточно четко постулируется взаимозависимость и взаимообусловленность сосудистой патологии головного мозга и эпилепсии [9-13]. В настоящее время установлены наиболее существенные анатомо-мор­фологические предпосылки формирования АА, на фоне которых также возмож­но развитие эпилептических приступов [14, 15]. В ряде исследований показа­но, что митохондриальная дисфункция, связанная с хроническим окислитель­ным стрессом, играет существенную роль в процессе эпилептогенеза [16, 17].

Оперативное лечение зачастую приводит к активации свободнорадикальных процессов, которые способствуют формированию эпилептического фокуса [18, 19]. Окислительный стресс также обусловливает развитие нейрогенного воспа­ления, связанного с активацией глиальных клеток в местах повреждения. При этом следует отметить, что провоспалительные цитокины, синтезируемые в ак­тивированных клетках глии, способны снизить индивидуальный судорожный порог и усилить нейрональную активность [20-22].

Вопросы взаимосвязи АА церебральных сосудов и эпилепсии привлекают внимание исследователей в связи с существованием различных гипотез воз­никновения эпилепсии, однако практически нет работ, посвященных сравни­тельному анализу течения эпилепсии после оперативного лечения разорвав­шихся и неразорвавшихся АА.

**Цель исследования**

Сравнить особенности течения эпилептических приступов у пациентов после нейрохирургического лечения неразорвавшихся и разорвавшихся це­ребральных АА.

**Материалы и методы**

В исследование вошли 17 пациентов после нейрохирургического лече­ния неразорвавшихся АА и 23 пациента после нейрохирургического лече­ния разорвавшихся АА. Возраст пациентов с неразорвавшимися АА соста­вил 52 (41; 58) года (8 мужчин, 9 женщин). Медианный период длительности от хирургического вмешательства до обследования - 12 (11; 14) месяцев. У всех пациентов эпилептические приступы появились до нейрохирургиче­ского лечения АА.

Возраст пациентов с разорвавшимися АА - 46 (38; 58) лет (14 мужчин и 9 женщин). Эпилептические приступы у них впервые возникли спустя 1 не­делю и более после разрыва АА. Медиана времени, прошедшего после опера­тивного лечения АА, составила 39 (17; 99) месяцев.

Пациенты, вошедшие в данное исследование, были оперированы по по­воду АА в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, а также отобраны из архива учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница г. Мин­ска». Пациенты госпитализировались в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. В случае отказа от госпитализации вопросы о течении эпилепсии уточнялись при телефонном интервьюировании.

**Результаты и обсуждение**

Анализ клинических особенностей эпилептических приступов у пациен­тов после нейрохирургического лечения неразорвавшихся и разорвавшихся АА проводили по следующим показателям:

* наличие либо отсутствие эпилептических приступов в течение последнего года;
* типы приступов (фокальные, билатеральные тонико-клонические, сочета­ние фокальных и билатеральных тонико-клонических);
* наличие эпилептического статуса;
* частота приступов (1 раз в год, 1 раз в 6 месяцев, 1 раз в 2-3 месяца, 1-2 раза в 1 месяц, еженедельно);
* принимали или не принимали противоэпилептические лекарственные препараты в течение последних 6 месяцев;
* количество принимаемых противоэпилептических лекарственных препа­ратов;
* повтор приступов у пациентов, прекративших прием противоэпилептиче- ских лекарственных препаратов (ЛПр);
* наличие сопутствующей церебральной патологии.

Общая характеристика клинических особенностей эпилептических при­ступов у пациентов после оперативного лечения неразорвавшихся АА пред­ставлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинические особенности эпилептических приступов у пациентов после оперативного лечения неразорвавшихся АА

|  |  |
| --- | --- |
| **Характеристика** | **Количество наблюдений, абс. (%)** |
| Наличие приступов  Отсутствие приступов | 8 (47%)  9 (53%) |
| Типы приступов:  фокальные  билатеральные тонико-клонические с неуточненным дебютом сочетание фокальных и билатеральных тонико-клонических | 1 (13%)  4 (50%)  3 (37%) |
| Частота приступов:  1 раз в год  1 раз в 6 месяцев  1 раз в 2-3 месяца  1 раз в месяц | 1 (12,5%)  4 (50,0%)  1 (12,5%)  2 (25,0%) |
| Длительность отсутствия приступов: 12-24 месяца  6 лет | 8 (89%)  1 (11%) |
| Принимают противоэпилептические ЛПр Не принимают противоэпилептические ЛПр | 6 (35%)  11 (65%) |
| Прием одного противоэпилептического ЛПр | 6 (100%) |
| Смена противоэпилептического ЛПр по причине неэффек­тивности | 1 (17%) |
| Повтор приступов у пациентов, прекративших прием противоэпилептических ЛПр | 6 (55%) |

Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что у 8 из 17 пациентов (47%) после оперативного лечения неразорвавшихся АА продолжали возникать приступы, у большинства из них приступы были билатеральными тонико-кло­ническими или последние сочетались с фокальными (у 2 человек фокальные приступы были психическими по типу дежавю, у 1 - вегетативными).

На момент повторной госпитализации 11 из 17 пациентов (65%) не при­нимали противоэпилептические ЛПр более 6 месяцев по причине самосто­ятельной отмены препарата. У 6 из них эпилептические приступы возникли повторно. Один противоэпилептический ЛПр получали 6 пациентов. У 2 из них приступы случались повторно. Одному повысили дозу противоэпилепти- ческого ЛПр, 1 пациенту потребовалась замена противоэпилептического ЛПр в связи с отсутствием контроля над приступами.

Общая характеристика особенностей течения эпилептических приступов после оперативного лечения разорвавшихся АА представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинические особенности течения эпилептических приступов после оперативного лечения разорвавшихся АА

|  |  |
| --- | --- |
| **Характеристика** | **Количество наблюдений, абс. (%)** |
| Наличие приступов  Отсутствие приступов | 9 (39%)  14 (61%) |
| Типы приступов:  фокальные  билатеральные тонико-клонические с неуточненным дебютом сочетание фокальных и билатеральных тонико-клонических | 0  4 (44%)  5 (56%) |
| Частота приступов: 1 раз в 6 месяцев 1 раз в 2-3 месяца 1-2 раза в месяц еженедельно | 1 (11%)  2 (22,2%)  3 (33,4%)  3 (33,4%) |
| Длительность отсутствия приступов:  1 год  2-3 года  4-6 лет  10 лет и более | 4 (28,6%)  4 (28,6%)  4 (28,6%)  2 (14,2%) |
| Принимают противоэпилептические ЛПр  Не принимают противоэпилептические ЛПр | 14 (61%)  9 (39%) |
| Повтор приступов у пациентов, прекративших прием противоэпилептических ЛПр | 0 |

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинических особенностей эпилептических приступов у пациентов после нейрохирургического лечения неразорвавшихся и разорвавшихся АА, критерий хи-квадрат

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Характеристика** | **1-я основная группа** | **2-я основная группа** | **Статистическая зна­чимость различий** |
| Наличие приступов, абс. (%)  Отсутствие приступов, абс. (%) | 8 (47%)  9 (53%) | 9 (39%)  14 (61%) | Х2=0,25, p=0,62 |
| Типы приступов, абс. (%): фокальные билатеральные тонико-кло­нические с неуточненным дебютом сочетание фокальных и билате­ральных тонико-клонических | 1 (13%)  4 (50%)  3 (37%) | 0  4 (44%)  5 (56%) | Х2=1,20, p=0,27  Х2=0,05, p=0,82  Х2=0,55, p=0,46 |
| Частота приступов, абс. (%):  1 раз в год  1 раз в 6 месяцев  1 раз в 2-3 месяца  1-2 раза в 1 месяц  еженедельно | 1 (12,5%)  4 (50,0%)  1 (12,5%)  2 (25,0%)  0 | 0  1 (11%)  2 (22,2%)  3 (33,4%)  3 (33,4%) | Х2=1,20, p=0,27  Х2=3,09, p=0,08  Х2=0,28, p=0,60  Х2=0,14, p=0,71  Х2=3,24, p=0,07 |
| Наличие эпилептического статуса | 0 | 0 |  |
| Принимают противоэпилепти- ческие ЛПр, абс. (%)  Не принимают противоэпилеп- тические ЛПр, абс. (%) | 6 (35%)  11 (65%) | 14 (61%)  9 (39%) | Х2=2,56, p=0,11 |
| Прием одного противоэпилеп- тического ЛПр, абс. (%) | 6 (100%) | 11 (79%) | Х2=1,51, p=0,22 |
| Повтор приступов у пациентов, прекративших прием противо- эпилептических ЛПр, абс. (%) | 6 (55%) | 0 | Х2=7,01, p=0,01\* |
| Наличие сопутствующей цере­бральной патологии | 4 (24%) | 1 (4%) | Х2=3,29, p=0,07 |

Примечание: статистическая значимость различий показателей \* p<0,05.

У 9 из 23 пациентов (39%) имел место повтор приступов. У 4 человек при­ступы являлись билатеральными тонико-клоническими с неуточненным дебютом, у 5 имелось сочетание фокальных и билатеральных тонико-кло­нических приступов (у 4 человек фокальные приступы были моторными, у 1 - психическими). Частота возникновения приступов составила: у 1 че­ловека приступы возникали с частотой 1 раз в 6 месяцев, у2 -1 приступ в 2-3 ме-сяца, у 3 - по 1-2 приступа в месяц, у 3 пациентов приступы были еженедельными. Эпилептический статус не был зарегистрирован ни у одного человека. У 14 пациентов приступы не повторялись: в течение 1 года - у 4 че­ловек, 2-3 лет - у 4, 4-6 лет - у 4, 10 лет и более - у 2 пациентов.

Девять человек не получали противоэпилептические ЛПр более 1 года. Приступы не повторились ни у кого из них. Один противоэпилептический ЛПр получали 14 пациентов: 6 из них (43%) потребовалось повышение дозы противоэпилептического ЛПр, 3 пациентам (21%) назначили второй противо- эпилептический ЛПр в связи с отсутствием контроля над приступами.

Таким образом, эпилептические приступы, возникающие у пациентов по­сле разрыва церебральных АА, имеют следующие особенности:

* в большинстве случаев эффект достигается при приеме одного противо- эпилептического ЛПр;
* не выявлен эпилептический статус;
* у некоторых пациентов приступы не повторяются в течение длительного периода времени даже при отмене противоэпилептического ЛПр.

Общая сравнительная характеристика клинических особенностей эпилеп­тических приступов у пациентов после оперативного лечения неразорвав- шихся и разорвавшихся АА представлена в табл. 3.

Статистически значимая разница установлена по рецидиву приступов при отмене противоэпилептических лекарственных препаратов в группе пациен­тов, оперированных по поводу неразорвавшихся АА, в отличие от пациентов, оперированных по поводу разорвавшихся АА (х2=7,01, p=0,01). Также выяв­лена тенденция к преобладанию сопутствующей церебральной патологии в группе пациентов с неразорвавшимися АА (х2=3,29, p=0,07). По другим пока­зателям значимой разницы между группами не обнаружено.

**Заключение**

У пациентов с разорвавшимися и неразорвавшимися АА после нейро­хирургического лечения отсутствует разница по типам, частоте развития приступов, достижению эффекта при приеме одного противоэпилепти- ческого лекарственного препарата. При этом у пациентов с неразорвав- шимися АА, в отличие от пациентов с разорвавшимися АА, установлена разница (х2=7,01, p=0,01) по рецидиву приступов при отмене противоэпи- лептических лекарственных препаратов после оперативного лечения, что, вероятно, связано с наличием сопутствующей церебральной патологии (х2=3,29, p=0,07).

**Литература**

1. Unruptured intracranial aneurysm as a cause of focal epilepsy: an excellent postoperative outcome after intra-arterial treatment / R. Kuba [et al.] // Epileptic Disord. - 2004. - Vol. 6, № 1. - P. 41-44.
2. Intractable complex partial seizures associated with posterior cerebral artery aneurysm: a case report / E. M. T. Yacubian [et al.] // Epilepsia. - 1994. - Vol. 35, № 6. - P. 1317-1320.
3. Ellamushi, H. Unruptured cerebral aneurysms causing seizure diso rder (report of two cases) / H. Ellamushi, L. Thorne, N. Kitchen // Seizure. - 1999. - Vol. 8, № 5.-P.310—313.
4. Unidirectional olfactory hallucination associated with ipsilateral unruptured intracranial aneurysm // M. Mizobuchi [et al.] // Epilepsia. - 1999. - Vol. 40, № 4. - P. 516-519.
5. Литовченко, Т. А. Эпилепсия и эпилептические припадки после нейрохирургических операций / Т. А. Литовченко, В. А. Флорикян // Укр. вестник психоневр. - 2014. - Т. 22, № 3. - С. 139-145.
6. Вайчене-Магистрис, Н. Острые симптоматические судорожные приступы / Н. Вайчене-Магистрис // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2011. - Т. 3, № 4. - С. 42-44.
7. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizures / E. Beghi [et al.] // Epilepsia. - 2010. - Vol. 51, № 4. - P. 671-675.
8. Manaka, S. Postoperative seizures: epidemiology, pathology, and prophylaxis / S. Manaka, B. Ishijima, Y. Mayanagi // Neurol. Med. Chir. - 2003. - Vol. 43, № 12. - P. 589-600.
9. Sena, J. C. Unruptured intracranial aneurysm presenting with epileptic seizure / J. C. Sena, Y. Reynier, B. Alliez // Arq. Neuropsiquiatr. - 2003. - Vol. 61, № 3-A. - P. 663-667.
10. Unusual association of intractable temporal lobe seizures and intracranial aneurysms in an adolescent: is it a coincidence? / S. S. Baeesa [et al.] // Pediatr. Neurosurg. - 1998. - Vol. 28, № 4. - Р. 198-203.
11. Kamali, A. W. Aneurysms and epilepsy: an increasingly recognized cause / A. W. Kamali, O. C. Cockerell, P. Butlar // Seizure. - 2004. - Vol. 13, № 1. - Р. 40-44.
12. Small unruptured intracranial aneurysm (<5 mm) associated with epilepsy: report of 2 cases and literature review / F. Lin [et al.] // World Neurosurg. - 2017. - Vol. 98. - P. 878.
13. Epileptic seizures heralding intracerebral hemorrhage // L. Cocito [et al.] // Stroke. - 1994. - Vol. 25, № 11. - P. 2292-2293.
14. Морфологические маркеры возникновения аневризм сосудов виллизиева круга / Н. А. Трушель [и др.] // Журн. функцион. анатомии, спорт. морфологии, интегративной антропологии и медико-соц. реабилитации им. Б. А. Никитюка. - 2017. - № 1. - С. 51-57.
15. Трушель, Н. А. Роль морфологического и гемодинамического факторов в атерогенезе сосудов виллизиева круга / Н. А. Трушель, П. Г. Пивченко. - Минск : БГМУ, 2013. - 180 с.
16. Chang, S. J. Mitochondrial matters of the brain: mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy / S. J. Chang, B. C. Yu // J. of Bioenerg. and Biomembranes. - 2010. - Vol. 42, № 6. - P. 457-459.
17. Zsurka, G. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders with epileptic phenotypes / G. Zsurka, W. S. Kunz // J. of Bioenerg. and Biomembranes. - 2010. - Vol. 42, № 6. - P. 443-448.
18. Free radical production correlates with cell death in an in vitro model of epilepsy / M.V. Frantseva [et al.] // Eur. J. Neurosci. - 2000. - Vol. 12, № 4. - P. 1431-1439.
19. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy / M. V. Frantseva [et al.] // Neurosci. - 2000. - Vol. 97, № 3. - P. 431-435.
20. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture / R. M. Starke [et al.] // Curr. Neurovasc. Res. - 2013. - Vol. 10, № 3. - P. 247-255.
21. Superoxide H2O2, and iron are required for TNF-alpha-induced MCP-1 gene expression in endothelial cells role of Rac1 and NADPH oxidase / X. L. Chen [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2004. - Vol. 286, № 3. - P. H1001- H1007.
22. Juric, V. TNF alpha-induced apoptosis enabled by CCN1/CYR61: pathways of reactive oxygen species generation and cytochrome c release / V. Juric, C. C. Chen, L. F. Lau // PLoS One. - 2012. - Vol. 7, № 2. - P. e31303.

УДК 616. 831-8-008

Короткевич Е.А., Шанько Ю.Г., Головко А.М., Рахмонов Э.Ш.

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

Korotkevich E., Shanko Y., Golovko A., Rahmonov Е.

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

Проблемы и пути решения лечения пациентов с менингиомами петрокливальной области

The Problems of Treatment Brains Petroclival Meningiomas and the Means of its Solutions

Резюме

Менингиомы основания черепа клинически проявляются симптомами поражения черепных нервов и ствола головного мозга. Доброкачественная морфологическая структура и относительно медленный рост предполагают их хирургическое удаление в максимальном объеме. Локализация опухолей в петрокливальной области сопряжена с риском ятрогенного повреждения важных функциональных и критических для жизни пациента структур, что предполагает нетрадиционные операционные доступы к таким новообразова­ниям. В процессе хирургических манипуляций использование электрофизио­логического интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) и микроскопа позволяет идентифицировать и сохранить черепные нервы, ветви внутрен­ней сонной и основной артерий. Визуализация новообразований и их взаимо­отношения с окружающими структурами головного мозга достигается двух­энергетической компьютерной томографией (ДЭКТ) высокого разрешения, диффузионно-взвешенной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографией (ДВМРТ и ДТМРТ), магнитно-резонансной спектроскопией (МРС) и селективной ангиографией (САГ) с контрастированием базальных синусов и нижней анастомотической вены, а также питающих опухоль артерий с целью последующей их эмболизации. Это уменьшает риск геморрагии в процессе нейрохирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** головной мозг, менингиомы петрокливальной локализа­ции, диагностика, хирургическое лечение.

Abstract

The meningiomas of the scull base cause symptoms by involvement of cranial nerves and mass effect on the brain stem. Due to the benign nature of the most tumors complete surgical resection offers the patient a cure. So far as some meningiomas are located in critical areas within cranium these are especially hard to reach with routing surgical techniques. Petroclival tumors invade the posterior cavernous sinus and grow into the middle and posterior fossa. The intraoperative neurophysiological monitoring is used during radical microsurgical resection of tumor in reasonable range with preservation of cranial nerves and functions of brain stem. In the diagnosis of such tumors selected angiography remain a vital mean by which the preoperative embolization can be determined and collateral circulation can be identified. The double energetic high-resolution CT, MRI and MR angiography play an imported role in the visualization of the tumors, cranial nerves and vessels.

**Keywords:** brain, meningiomas of petroclival localization, diagnostics, surgical treatment.

Введение

Среди менингиом головного мозга опухоли основания черепа встреча­ются в 40% наблюдений с частотой 2,6 случая на 100 тыс. населения [1]. Рас­пространяясь в базальные отделы головного мозга, они обрастают и сдавли­вают черепные нервы, а также ветви внутренней сонной и основной артерий, проникают в крупные венозные коллекторы и синусы, травмируют жизненно важные центры ствола головного мозга. Эти факторы нередко ограничивают необходимый объем хирургического вмешательства, который остается един­ственно надежным методом лечения пациентов. Устойчивость таких опухолей к химиолучевому воздействию исключает возможность привлечения врачей- онкологов для радикального лечения данной патологии. Специальные онко­логические методы воздействия могут использоваться в ряде случаев только для временной стабилизации опухолевого процесса. Серьезные проблемы в радикальном лечении представляют петрокливальные менингиомы, локали­зующиеся в области ската и каменистой части пирамидки височной кости. Тех­нические трудности операций вынуждают нейрохирургов прибегать к ком­бинированным и порой нетрадиционным хирургическим доступам с целью максимальной резекции новообразований с анатомическим и функциональ­ным сохранением при этом близко расположенных к ним жизненно важных сосудистых и нервных образований [2]. Тем не менее безрецидивный период заболеваний у таких пациентов часто не превышает 2 лет, что негативно ска­зывается на продолжительности и качестве их жизни.

Цель и задачи

Повысить эффективность лечения пациентов с менингиомами петрокли­вальной локализации путем разработки методов диагностики и нейрохирур­гических вмешательств с учетом индивидуальных особенностей распростра­нения новообразований. Провести комплексное предоперационное обсле­дование пациентов путем использования ДЭКТ, ДВМРТ и ДТМРТ, МРС и САГ. Разработать технологию выключения из мозгового кровотока опухолевых со­судов с целью уменьшения кровопотери при микрохирургическом удалении опухолей области ската и верхушки пирамидки височной кости. Определить возможности ИОНМ глазодвигательного, блокового, добавочного и лицевого нервов с целью их анатомического и функционального сохранения при уда­лении менингиом. Разработать декомпрессивные хирургические вмешатель­ства под нейрофизиологическим и нейровизуализационным контролем при развитии дислокационных синдромов в случаях прогрессирования неопера­бельных опухолей основания черепа.

**Локализация и диагностика новообразований**

Базальные внутричерепные опухоли менингеального ряда (возникающие в оболочках головного мозга) локализуются в различных участках основа­ния черепа (крыльях основной кости, ольфакторной ямке, бугорке турецко­го седла, пирамидке височной кости, большом затылочном отверстии и др.). Они вызывают общемозговые гипертензионные явления и очаговую невро­логическую симптоматику с признаками поражения черепных нервов, сосу­дов и вещества головного мозга. Большинство менингиом (менингоматозная, фибробластическая, смешанного строения, ангиоматозная, микрокистозная, секреторная, с лимфоцитарными инфильтратами, псаммоматозная и метапла­стическая) отличают медленный рост и доброкачественное течение. Более агрессивно протекают атипичные, светлоклеточные и хордоидные менингио­мы. Часто рецидивируют и быстро растут рабдоидные, папиллярные анапла­стические опухоли, отличающиеся высокими митотическими активностью и индексом, а также склонностью к инвазии в вещество головного мозга [3].

К 80-м годам прошедшего столетия локализующиеся в области ската (clivus) менингиомы разделяли на опухоли собственно ската, петрокливаль­ные, сфенопетрокливальные и сфенокливальные опухоли [4]. Другие авторы предпочли уточнять их локализацию, выделяя менингиомы верхушки камени­стой кости, ее латеральной части, в области мозжечкового намета (tentorium), и ската, отметив при этом высокий риск серьезных осложнений при попытке полной резекции этих новообразований [5]. В повседневной нейрохирур­гической практике петрокливальные менингиомы стали рассматривать как опухолевые поражения, возникающие из мягкой и твердой мозговых обо­лочек в области верхних двух третей ската и каменистой части пирамидки височной кости [6]. Петрокливальные опухоли часто смещают ствол мозга кза­ди и на противоположную сторону, нередко распространяются на каверноз­ные и каменистые пазухи, среднюю черепную ямку, в параселлярную область, намет мозжечка, большое затылочное отверстие, пещеру Меккеля, обрастают глазодвигательный, блоковой, лицевой, добавочный и тройничный черепные нервы. Кроме того, они смещают ветви средней и основной мозговых артерий и могут проникать в нижележащие костные структуры основания черепа.

В процессе предоперационной диагностики менингиом петрокливальной локализации применяемые в настоящее время классические методы нейро­визуализации не дают полного представления о характере роста опухолей и его связи с проходящими в базальных структурах головного мозга жизненно важными сосудами и черепными нервами. Для их верификации необходимо использовать двухэнергетическую компьютерную томографию (с дифферен­цированным контрастированием структур головного мозга, сосудов и опухо­ли) в сочетании с диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной и маг­нитно-резонансной томографией. Это также даст возможность скорректиро­вать клинические симптомокомплексы проявления заболевания у пациентов с различными нейровизуализационными характеристиками опухолей в зави­симости от их преимущественного распространения, размеров и степени во­влечения в патологический процесс нервно-сосудистых структур. Селектив­ная ангиография позволит визуализировать питающие менингиомы сосуды, что имеет большое значение для их эмболизации перед непосредственным удалением новообразований. Она необходима также для оценки функцио­нирования синусов параселлярной зоны и поперечного синуса, а также ана­стомотической вены, которые могут травмироваться в процессе экстирпации менингиом.

**Лечение петрокливальных менингиом**

Ведение петрокливальных менингиом даже с использованием передовых хирургических технологий и специального инструментария остается сложной технической задачей для хирурга, специализирующегося на лечении опухо­лей основания черепа. По мере того как методы диагностической визуализа­ции совершенствовались, хирургические подходы к этому региону поражения также улучшались [6-9]. Были предложены комбинации транскливального, субокципитального и субвисочного подходов, трансбазальный и трансбукко- глоточный доступы, комбинированный субфронтальный - субвисочный до­ступ, транспетрозно-транстенториальный доступ, субокципитальный доступ с передне-нижним расширением раны в зависимости от места прикрепления менингиомы. Использовали супра- и инфратенториальный доступ, птерио­нальный, субвисочный и субокципитальный доступы в зависимости от места происхождения новообразования.

Комбинация супра- и инфратенториального транспетрозального доступов сводила к минимуму ретракцию мозга и устраняла необходимость пересече­ния сагиттальных пазух. Применяли комбинированный задний подвисочный и пресигмовидный транспетрозный доступ, модифицированный частичной лабиринтэктомией для сохранения слуха. Также рекомендовали несколько вариантов комбинированного инфра- и супратенториального подхода, на­звав его «трансмастоидным». Эти мероприятия первоначально привели к зна­чительному улучшению результатов лечения пациентов, но показатели без- рецидивной заболеваемости и смертности при этом заметно не изменились.

С целью уменьшения кровоснабжения опухолевого очага целесообраз­но выключение из кровотока сосудистой сети опухоли. В РНПЦ неврологии и нейрохирургии разработана методика эмболизации афферентных артерий в диффузно растущие новообразования [10]. Для лечения доброкачественных опухолевых процессов необходимо ее совершенствование путем избиратель­ного и дифференцированного выключения из кровотока отдельных питаю­щих опухоль сосудов с целью максимального их блокирования и минимиза­ции риска ишемии «здоровой» мозговой ткани.

Одним из основных клинических проявлений опухолей петрокливальной локализации является симптоматика поражений вовлеченных в патологиче­ский процесс черепных нервов (глазодвигательного, блокового, добавочного и лицевого) и собственно мозговой ткани (обычно его ствола и ножек мозга). Даже при относительной их анатомической сохранности в случаях обраста­ния доброкачественной опухолью сам процесс удаления патологических об­разований с высокой долей вероятности способствует ятрогенному их трав­мированию с развитием необратимого неврологического дефицита. Следует учитывать и тот факт, что распределение двигательных и чувствительных цен­тров достаточно вариабельно у разных пациентов и нередко выходит за рам­ки классических анатомо-функциональных представлений. Использование в работе интраоперационного нейрофизиологического мониторинга позволя­ет определять точное местонахождение функционально сохранных нервных волокон и контролировать щадящий режим удаления новообразований [11, 12]. В ряде случаев целесообразно применение ассистирующей эндоскопии для минимизации вынужденной компрессии и ишемии головного мозга.

При прогрессировании опухолей основания черепа нарастает внутри­черепная гипертензия с нарушением внутримозгового ликворообращения, блокированием оттока спинномозговой жидкости из мозговых желудочков в субарахноидальные пространства спинного мозга. Возникающая при этом разница (градиент) внутричерепного давления в полостях краниоверте­брального пространства приводит к смещению полушарий головного моз­га и развитию дислокационных синдромов, которые требуют экстренных хирургических вмешательств в виде рассечения выростов твердой мозговой оболочки и удаления участков самой мозговой ткани. Показания для таких вмешательств при петрокливальных менингиомах основания черепа не от­работаны, а единого мнения исследователей по решению данной проблемы не существует

В значительной мере риск продолженного роста (рецидива) менинги­ом связан со степенью радикальности их удаления, определяемой по шкале Simpson [13]. Это макроскопически полное удаление менингиомы с экстирпа­цией пораженной твердой мозговой оболочки и кости (1-я ст.), полное уда­ление опухоли с коагуляцией ее места связи с оболочкой (2-я ст.), удаление менингиомы без коагуляции места ее связи с окружающей оболочкой (3-я ст.), субтотальное удаление опухоли (4-я ст.), частичная резекция и разрушение новообразования (5-я ст.). После тотальной резекции опухолей петрокли­вальной области рецидивы наблюдаются в 58%, а при субтотальной - в 90% случаев. При последующем применении фотонной лучевой терапии частота рецидивов (продолженного роста) этих новообразований уменьшается до 36% и 40% соответственно [14].

Роль радиохирургии в лечении этих поражений является предметом дис­куссий. Философия нейрохирургического лечения в целом сместилась от хо­роших результатов операций к оптимальному функционированию пациента после лечения. Подавляющее большинство данных показывает, что радиохи­рургия чрезвычайно эффективна в краткосрочном контроле роста опухоли и дает дополнительные преимущества в виде исключения внутричерепной операции. Однако радиохирургия не лишена присущих ей рисков и побоч­ных эффектов. Попытка хирургической резекции менингиомы после того, как пациенту было выполнено облучение, представляет большие технические сложности с уменьшенным шансом достижения клинического эффекта и с повышенным риском осложнений. Радиохирургия невозможна для больших опухолей или новообразований в непосредственной близости от радиочув­ствительных структур нервной системы. В таких случаях оптимальна резекция большей части менингиомы с последующим адъювантным лучевым ее лече­нием [15, 16]. Хирургическое удаление опухолей малых и средних размеров показано у соматически здоровых пациентов. Пациентам старшего возраста следует предложить стереотаксическую радиохирургию [17].

**Заключение**

По данным мировой литературы, не определяется единого подхода к вы­бору оптимального метода ведения пациентов с менингиомами петрокли­вальной локализаций. До настоящего времени не предложен оптимальный алгоритм диагностики и хирургического лечения пациентов. Не разработана технология резекции таких опухолей под контролем интраоперационного электрофизиологического нейромониторинга с учетом предоперационных специальных нейровизуализационных исследований. Не определены по­казания к предоперационной эмболизации опухолевых сосудов у данной группы пациентов и не отработана технология этих манипуляций. При раз­витии гипертензионно-дислокационных синдромов, осложняющих течение основного заболевания, не своевременно выполняются хирургические вме­шательства в виде рассечения выростов твердой мозговой оболочки и удале­ния участков мозговой ткани. Не определены возможности эндоскопического метода в хирургии петрокливальных менингиом.

Представляется, что использование специальных нейровизуализацион- ных исследований (двухэнергетической КТ для верификации новообразова­ний в контексте их отношений к мозговым сосудам и черепно-мозговым не­рвам, высокоэнергетической МРТ, селективной ангиографии), применение дооперационной эмболизации питающих опухоль сосудов, совершенствова­ние технологии резекции таких опухолей под контролем интраоперационно­го электрофизиологического нейромониторинга и с использованием методов ассистирующей эндоскопии, а также профилактика и ликвидация нередко возникающих при базальных опухолях гипертензионно-дислокационных син­дромов будут способствовать улучшению ближайших и отдаленных результа­тов лечения этих новообразований.

**Литература**

1. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors / T. S. Surawich, B. J. McCarthy, V. Kopelian // Neuro-oncology. - 1999. - Vol. 1, N. 1. - P. 14-25.
2. Erkmann, K. Tumors of the Skull Base / K. Erkmann, O. Al-Melty, B. Adada // Neuro-Oncology of CNS Tumors / ed. Tonn J. C. [et al.]. - Berlin: Springer-Verl Hedeiberg, 2006. - P. 243-268.
3. World Health Organization Classification of Tumor Pathology of the Nervous Systems / P. Kleihues [et al.] // J Neuropathol Exp Neurol. - 2002. - Vol. 61, iss. 3. - P. 215-225.
4. Jasargil, M. Scull-based meningeomas / M. Jasargil. - Vien: Springer, 1980. - P. 3-30.
5. Mayberg, M. P. Meningiomas of clivus and petrous bone / P. M. Mayberg, L. Simon // J. Neurosurg. - 1986. - vol. 65, N. 2. - P. 160-167.
6. Petroclival meningeomas. Surgical experience in 109 cases / V. T. Culdwell [et al.] // J Neurosurg. - 1996. - Vol. 84, N. 1. - P. 20-28.
7. The surgical treatment of petroclival meningeomas / K. Erkmen [et al.] // Neurosurg. Focus. - 2005. - Vol. 19, № 2. - P. 7-11.
8. Samii, M. Petroclival meningeomas / M. Samii, V.M. Gerganov // World Neurosurg. - 2011. - Vol. 75, № 3-4. - P. 424-431.
9. Chanda, A. Retrosigmoid intradural suprameatal approach to petroclival meningeomas / A, Chanda, A. Nanda // Neurosurgery. - 2006. - Vol. 59, № 1 - P. 32-39.
10. Тельцов, Г. В. Внутрисосудистая эмболизация в хирургии опухолей головного мозга и основания черепа : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. : 14.01.18 Нейрохирургия / Г. В. Тельцов ; Мин. здрав. РБ, ГУ РНПЦ неврологии и нейрохирургии. - Мн., 2017.
11. Применение интраоперационного нейрофизиологического нейромониторинга при нейрохирургических вмешательствах / Г. В. Забродец [и др.] // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. - Мн., 2016. - Вып. 19. - С. 45-51.
12. Триггерная электромиография в эндоскопической трансназальной хирургии опухолей основания черепа / А. Н. Шкарубо [и др.] // Нейрохирургия. - 2020. - Т. 22, № 4. - С. 61-73.
13. Simpson, D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment // J. Neurochem. - 1957. - Vol. 20, № 1. - P. 22-39.
14. Stereotactic radiotherapy provides equivalent tumors central to Simpson grade1 resection for patients with Small-to median-size meningiomas / B. E. Pollock [et al.] // J. Radiat Oncol. Biol. Phys. - 2003. - Vol. 55, № 4. - P. 1000­1005.
15. Petroclival meningeomas / D. Jang [et al.] // Br J Neurosurg. - 2011. - Vol. 25, № 1. - P. 78-85.
16. The Gumma-knife surgery of scull-based meningeomas / P. M. Sturke [et al.] // J Neurosurg. - 2012. - Vol. 116, № 3. - P. 588-597.
17. The treatment of petroclival meningeomas / I. Yamakami [et al.] // Neurosurg Rev. - 2011. - Vol. 34, № 3. - P. 327-334.

УДК 616.832-006-089

Сидорович Р.Р.1, Головко А.М.1, Борисейко А.В.1, Белякович Т.Н.1, Карпенко Е.А.2 1 Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

2 Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации, Аксаковщина, Беларусь

Sidorovich R.1, Halauko A.1, Boriseyko A.1, Belyakovich T.1, Karpenko А.2 1 Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

2 Republican Clinical Hospital of Medical Rehabilitation, Aksakovschina, Belarus

Проблемы лечения пациентов с интрамедуллярными опухолями

Problems of Treatment of Patients with Intramedullary Tumors

**Резюме**

В статье представлены подходы и результаты хирургического лечения пациентов с интрамедуллярными опухолями спинного мозга. Использование микрохирургической техники привело к улучшению клинических результа­тов лечения опухолей, но, несмотря на использование современных мето­дов оперативного вмешательства, остается до конца нерешенным ряд про­блем. Ранние результаты операций оценены как хорошие у 45% пациентов с интрамедуллярными опухолями, удовлетворительные - у 33%, неудовлет­ворительные - у 22%. Отдаленные результаты удаления спинальных экстра­медуллярных опухолей (средний срок катамнеза - 12 месяцев) существенно отличаются от ранних: хорошие - 70%, удовлетворительные - 25%, неудов­летворительные - 5%. Актуальным остается и вопрос тотального удаления интрамедуллярных опухолей.

**Ключевые слова:** хирургия, лечение, интрамедуллярная опухоль, спинной мозг.

**Abstract**

The article presents approaches and results of surgical treatment of patients with intramedullary spinal cord tumors. The use of microsurgical techniques has led to an improvement in the clinical results of tumor treatment, but despite the use of modern methods of surgical intervention, a number of problems remain unresolved to the end. Early surgical results were assessed as good in 45% of patients with intramedullary tumors, satisfactory in 33%, unsatisfactory in 22%. The long-term results of removal of spinal extramedullary tumors (the average period of catamnesis is 12 months) differ significantly from the early ones: good - 70%, satisfactory - 25%, unsatisfactory - 5%. The issue of total removal of intramedullary tumors remains relevant.

**Keywords:** surgical, treatment, intramedullary tumor, spinal cord.

Введение

Внутримозговые спинальные опухоли являются редкой патологией. Они составляют 0,5-1% всех опухолей центральной нервной системы. Средний возраст пациентов при интрамедуллярных опухолях составляет 30-45 лет. Заболевание чаще отмечалось у мужчин. Чаще всего в нейрохирургической практике встречаются эпендимомы (около 60%), астроцитомы (15%), гораз­до реже гемангиобластомы, дермоиды, лимфомы, невриномы, менингиомы, олигодендроглиомы, при этом преобладают образования низкой степени злокачественности [1-5]. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга по рас­пространению разделяют на диффузные и фокальные, что определяет тактику хирургического лечения и прогнозирование исхода заболевания. Современ­ные средства нейровизуализации позволяют точно спланировать операцию, предоперационно оценить анатомические особенности опухоли, но не по­зволяют до операции определить характер роста опухоли. Поэтому цель «ра­дикального удаления» часто трансформируется в процессе операции в «мак­симально безопасное удаление» при инфильтративных опухолях [6-10]. Акту­альным остается и вопрос тотального удаления интрамедуллярных опухолей.

**Цель и задачи**

Улучшить результаты лечения пациентов с интрамедуллярными опухоля­ми. В основу работы авторов положен анализ результатов хирургического ле­чения 84 пациентов с интрамедуллярными опухолями.

**Диагностика**

Стандартом в диагностике интрамедуллярных опухолей является МРТ, которая включает в себя исследование в сагиттальной плоскости в режимах Т1 и Т2 и исследование в режиме Т1 после контрастирования в сагиттальной и аксиальной плоскостях. МРТ позволяет детально исследовать анатомию спинного мозга и такие его изменения, как утолщение, атрофия, сиринго­миелия, опухоль, кисты, кровоизлияния, отек и т. д. Базовое исследование спинного мозга при подозрении на патологический процесс должно состо­ять из Т1- и Т2-взвешенных изображений в трех плоскостях. Необходимость исследования в этих плоскостях обусловлена важностью оценки как рас­пространенности патологии, так и дифференцировки незначительных арте­фактов от истинной патологии. Т1-ВИ идеально подходит для определения области локального утолщения спинного мозга и других изменений его кон­туров, а также дает базовое изображение для последующего сравнения с Т1- взвешенным изображением с контрастом. После введения контраста пода­вляющая часть опухолей имела признаки его накопления. Постконтрастные изображения позволяли дифференцировать солидную часть опухоли от ее кистозного компонента, уточнять степень возможной отграниченности опу­холи. Т2-взвешенные изображения хорошо визуализируют опухоль и окру­жающий отек как зоны повышенного сигнала. На этих изображениях кисты также имели высокий сигнал и не могли быть дифференцированы от опухо­ли. Зоны старых кровоизлияний (гемосидерин) хорошо видны как низкий Т2-сигнал. Для всех интрамедуллярных опухолей спинного мозга характерны некоторые общие черты: все они в той или иной степени накапливают кон­траст. Опухолевые кисты по своей природе подразделяют на так называемые реактивные или полярные, располагающиеся по полюсам опухоли, но не на­капливающие контраст. Важнейшей особенностью МРТ является его возмож­ность дифференцировать сигналы опухоли от каких-либо других патологи­ческих процессов спинного мозга: рассеянный склероз, поперечный миелит, инфаркт спинного мозга и пр. Все эти заболевания имеют фокальные измене­ния МР-сигнала без значительного масс-эффекта. Лишь в самой острой фазе развития спинной мозг может быть незначительно утолщен за счет перифо­кального отека. Для исключения или подтверждения диагноза рассеянного склероза может помочь МРТ головного мозга. При неопухолевой природе па­тологического процесса спинного мозга МРТ в динамике (через 4-6 нед.) ча­сто указывает на уменьшение процесса в размере, а в хронической стадии - атрофию спинного мозга.

В 60-70% наблюдений при интрамедуллярных опухолях обнаруживали си- рингомиелические кисты, примыкающие к верхнему и нижнему полюсам опу­холи. Они образуются вследствие обструкции центрального канала спинно­го мозга и нарушения ликвороциркуляции в центральном канале. Чем выше расположена опухоль, тем выше риск формирования сирингомиелических полостей. В отличие от опухолевых кист, стенки сирингомиелических кист не накапливают контрастное вещество.

Большинство эпендимом при МРТ имели изо- или гипоинтенсивный сиг­нал по сравнению с нормальным мозгом на Т1-взвешенных изображениях. На Т2-взвешенных изображениях опухоль имеет гиперинтенсивный в сравнении с нормальным мозгом сигнал. До 33% эпендимом в Т2-взвешенном изображе­нии имели т. н. полюсной знак - ободок гипоинтенсивного сигнала в области полюсов, связанный с отложением гемосидерина после перенесенных крово­излияний, в большинстве наблюдений отмечали признаки перифокального отека мозга.

Спинальные астроцитомы также имеют изо- или гипоинтенсивный сигнал по сравнению с нормальным мозгом на Т1-взвешенных изображениях и гипер­интенсивный сигнал в Т2-взвешенных изображениях. Накопление контраста при введении отмечается практически всегда, однако интенсивность его ва­рьирует. Границы между мозгом и опухолью при пилоцитарных астроцитомах могут быть выражены четко, при диффузных астроцитомах наличие четкой границы практически не встречается.

Гемангиобластомы не имели единой картины на Т1-взвешенном изобра­жении. В 75% случаев сигнал от них изоинтенсивный, в 25% - гипоинтенсив- ный. В Т2-взвешенном изображении сигнал от опухоли выглядит гиперинтен­сивным, интенсивно и гомогенно накапливает контраст. При селективной спи­нальной ангиографии возможно выявление патологической сосудистой сети гемангиобластомы.

Спинальные эпендимомы составляли около 60% интрамедуллярных опухо­лей. Макроскопически - это образования различной плотности, как правило, мягкие, хорошо отграниченные от мозга, серого или желтого цвета, умерен­но васкуляризированы, в области полюсов опухоли часто наблюдаются следы перенесенных кровоизлияний в виде гемосидероза. Клинические проявления эпендимом связаны со сдавлением спинного мозга. По мере роста эпендимо­мы раздвигают спинной мозг и при больших размерах выходят на его дорзаль­ную поверхность через заднюю срединную щель. Благодаря росту эпендимом из области центрального канала и отсутствию инфильтрации окружающей мозговой ткани эти опухоли в большинстве наблюдений растут симметрично и вызывают расширение спинного мозга. Около 80% интрамедуллярных эпенди­мом относились к опухолям низкой степени злокачественности (Grade II), око­ло 10-15% - опухоли высокой степени злокачественности (Grade III).

Астроцитомы в наших исследованиях составили около 15% всех спиналь­ных опухолей, располагались чаще в грудном отделе - около 40% случаев. В отличие от эпендимом, астроцитомы растут из астроглии спинного мозга и распространяются по поперечнику асимметрично. Среди спинальных астро­цитом 10-20% составили пилоцитарные астроцитомы - доброкачественная узловая форма опухоли (Grade I), при этом могут выходить на поверхность спинного мозга и даже образовывать узлы. Среди диффузных форм 50% опу­холей имеют низкую степень злокачественности - фибриллярные или про­топлазматические астроцитомы (Grade II). Около 20% составили анапластиче­ские астроцитомы (Grade III).

Гемангиобластомы - третья по частоте встречаемости интрамедуллярная опухоль спинного мозга. Гемангиобластомы в большинстве случаев выходили на поверхность мозга, некоторые имели экстрамедуллярный рост или даже располагались практически целиком экстрамедуллярно. Макроскопически гемангиобластомы были представлены обильно васкуляризованным и отгра­ниченным от окружающей ткани узлом вишневого цвета, окруженным гипер­трофированными сосудами, было 2 случая множественных гемангиобластом при синдроме Гиппель - Ландау.

Метастазы в спинной мозг в наших наблюдениях не встречались.

Клиническая картина интрамедуллярных опухолей включает в себя син­дромы двигательных, чувствительных, сфинктерных расстройств и болевой синдром. Болевой синдром при интрамедуллярных опухолях в большинстве случаев представлен болями диффузного характера, медленно прогресси­рующими. Быстрое нарастание неврологического дефицита характерно для астроцитарных глиом высокой степени злокачественности.

В клинической практике мы использовали в до- и послеоперационном пе­риодах шкалу P. Mc-Cormick (1990 г.), включающую 4 функциональных класса:

* 1-й - симптоматика не оказывает значимого влияния на функции конеч­ностей (преобладает болевой синдром);
* 2-й - легкая инвалидизация (качество жизни снижено, способность к само­обслуживанию полностью сохранена);
* 3-й - умеренная инвалидизация (передвижение возможно только при на­личии опоры (палка, костыли), способность к самообслуживанию зависит от степени поражения рук);
* 4-й - грубая инвалидизация (пациент неподвижен, постоянно нуждается в постороннем уходе).

**Хирургическое лечение**

Было установлено, что предоперационный функциональный статус па­циента является, возможно, самым значимым фактором, определяющим его послеоперационное состояние. Результаты операции при худшем функцио­нальном статусе до операции в среднем никогда не достигают результатов в группе пациентов более высокого функционального статуса. Поэтому опера­ция показана даже у пациентов с минимально выраженной неврологической симптоматикой. Использование ламинотомии/ламинопластики не ухудшает хирургическую доступность опухоли и не ограничивает хирургические мани­пуляции и может быть рекомендовано к широкому применению. Как правило, применялись геми- или ламинэктомия (резекционная или костно-пластиче­ская) в качестве доступа. У большинства наших пациентов при выработанном нами подходе к объему операции под контролем физиологического монито­ринга удалось достичь значительного уменьшения объема опухоли, улучше­ния функционального статуса, что обеспечило более благоприятные условия для проведения лучевой терапии.

Использование нейрофизиологического мониторинга в форме двигатель­ных вызванных потенциалов должно считаться стандартом в обеспечении подобных операций наряду с использованием микроскопа и всего арсенала микрохирургии.

Установлено, что при обнаружении отграниченной опухоли ее следует стараться удалить полностью, т. к. это позволяет исключить рецидив опухоли, провести раннюю и позднюю медицинскую реабилитацию в полном объеме, что в итоге приводит к лучшим функциональным результатам.

Плохой предоперационный функциональный статус пациентов не являет­ся противопоказанием к радикальному удалению интрамедуллярной опухо­ли. Почти у половины пациентов с выраженным неврологическим дефицитом имелся реальный шанс улучшения самочувствия до уровня «самообслужива­ния» благодаря радикальной операции. При распространенных гигантских интрамедуллярных опухолях целесообразно применение многоуровневой миелотомии для сохранения сосудистой сети спинного мозга и предотвраще­ния нарушения его кровоснабжения.

Установлены факторы, влияющие на послеоперационный функциональ­ный статус пациентов с интрамедуллярными опухолями:

* выраженность неврологического дефицита;
* длительность (стойкость) неврологической симптоматики;
* скорость нарастания неврологической симптоматики;
* уровень поражения спинного мозга;
* инфильтративный или отграниченный рост;
* наличие кистозного компонента опухоли;
* наличие кровоизлияний;
* протяженность опухоли по длиннику;
* выраженность атрофии спинного мозга;
* степень злокачественности;
* сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

Тактика первичного лечения: учитывая преобладание доброкачественно­го характера интрамедуллярных опухолей и их медленный рост, у части паци­ентов заболевание длительно протекало с невыраженной неврологической симптоматикой (случайная находка при МРТ). Этой группе пациентов назна­чалось динамическое наблюдение и контрольные МРТ каждые 6 месяцев. По­казания к операции появляются либо при возникновении неврологической симптоматики и болевого синдрома, либо при МРТ-признаках прогрессиро­вания опухоли. Всем остальным пациентам с впервые выявленной интраме­дуллярной опухолью показано ее удаление в сроки до 10 дней после поста­новки диагноза и проведения всего алгоритма диагностических процедур. Целью операции является радикальное удаление для отграниченных опу­холей (эпендимома, гемангиобластома, пилоидная астроцитома) либо мак­симальная редукция объема для инфильтративных опухолей (астроцитома, анапластическая астроцитома, глиобластома, ганглиоастроцитома) без ущер­ба для функционального статуса пациента.

При четко отграниченных опухолях прогноз благоприятный, они удаляют­ся относительно легко. Диффузный рост опухоли значительно ухудшает про­гноз, так как возможность их хирургического удаления ограничена. Эпенди­момы, липомы, дермоиды, эпидермоиды, тератомы относятся к фокальным, четко очерченным образованиям. Четкое отграничение внутримозговых опухолей от окружающих тканей способствует их радикальному удалению в большинстве случаев. Диффузное распространение позволяет удалить цен­тральную часть опухоли, произвести внутреннюю декомпрессию мозга, вос­становить ликвороциркуляцию. Тотальное удаление сопряжено с развитием необратимых неврологических нарушений. Удаление диффузной опухоли по периферии с мозгом, где еще сохранена нормальная мозговая ткань также не­желательно, так как это ведет к существенному нарастанию неврологического дефицита. В подавляющем большинстве случаев при субтотальной резекции опухоли наблюдалось значительное снижение проводимости сигнала, вплоть до исчезновения. У большинства таких пациентов при выработанном нами подходе к объему операции под контролем физиологического мониторин­га удалось достичь значительного уменьшения объема опухоли, улучшения функционального статуса, что обеспечило более благоприятные условия для проведения лучевой терапии и увеличивало период жизни без продолженно­го роста опухоли.

Тактика лечения рецидивов: симптоматические рецидивы доброкаче­ственных интрамедуллярных опухолей подлежат хирургическому удалению. Показания к повторной операции при прогрессировании злокачественных интрамедуллярных опухолей принимаются в каждом случае индивидуально, учитывая возраст, клинический статус пациента и возможные варианты даль­нейшего лечения.

Радикальность удаления интрамедуллярной опухоли оценивается при помощи МРТ-исследования с контрастным усилением на томографе с мощно­стью магнитного поля не менее 1,5 Тл в первые двое суток после операции. Дальнейший контроль при помощи МРТ-исследования проводится через 3 мес. и далее согласно национальным стандартам лечения в зависимости от гистологической природы опухоли с целью исключения наличия рецидива либо продолженного роста.

В соответствии со шкалой, предложенной McCormick Р.С. (1990 г.), резуль­таты операций трактовались как хорошие, удовлетворительные, неудовле­творительные. Согласно нашим данным, хирургическое лечение пациентов со спинальными экстрамедуллярными опухолями довольно эффективно. Выявлено, что ранние и отдаленные результаты операций существенно отличаются. Установлено, что оптимальным сроком проведения хирургиче­ского лечения является стадия начальных клинических проявлений, когда опухоль имеет меньшие размеры. При проведении операции в ранние сро­ки частота хороших результатов выше, и тотальное удаление более вероятно (в будущем снижаются шансы на рецидив опухоли).

Ранние результаты операций оценены как хорошие у 45% пациентов с ин­трамедуллярными опухолями, удовлетворительные - у 33%, неудовлетвори­тельные - у 22%. Отдаленные результаты удаления спинальных экстрамедул­лярных опухолей (средний срок катамнеза - 12 месяцев) существенно отлича­ются от ранних: хорошие - 70%, удовлетворительные - 25%, неудовлетвори­тельные - 5%. В послеоперационном периоде у пациентов отмечался регресс неврологического дефицита. Однако в ряде случаев при диффузном распро­странении опухоли было нарастание неврологического дефицита. Послеопе­рационные осложнения развились у 3% пациентов. Неудовлетворительные результаты были обусловлены, как правило, инфильтративным характером роста опухоли. Поэтому необходимо проведение катамнестического наблю­дения в течение более 1 года для более объективной оценки результатов хи­рургического лечения после проведения курсов стационарной медицинской реабилитации.

**Выводы**

1. С целью адекватной диагностики опухолей спинного мозга необходимо использовать метод магнитно-резонансной томографии с контрастом мощностью не менее 1,5 Тс.
2. Доступ для удаления первичных опухолей спинного мозга должен обеспе­чивать точный выход на «мишень» операции. При локализации опухоли в грудном или поясничном отделах применяют нейронавигацию или ЭОП для точного определения локализации опухоли.
3. Дорзо-латеральные опухоли удалялись заднебоковым доступом, в зависи­мости от размеров опухоли доступ расширялся за счет полной ламинэк­томии (гемиламинэктомия, ламинэктомия резекционная или костно-пла­стическая).
4. Хирургическое лечение интрамедуллярных опухолей является предпо­чтительным. Радикальная операция по поводу интрамедуллярных опухо­лей показана с момента постановки диагноза (при отсутствии общемеди­цинских противопоказаний), а выжидательная тактика нецелесообразна. **Литература**
5. Хирургическое лечение интрамедуллярных опухолей спинного мозга / С. К. Акшулаков [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2011. - № 2. - С. 14-17.
6. Арсении, К. Нейрохирургическая вертебромедуллярная патология / К. Арсении, М. Симонеску. - Бухарест, 1973. - 416 с.
7. Евзиков, Г. Ю. Результаты удаления внутримозговых опухолей шейного отдела спинного мозга / Г. Ю. Евзиков, Е. В. Шашкова // Нейрохирургия. - 2001.-№ 4.-С. 22-25.
8. Киндаров, З. Б. Диагностика интрамедуллярных опухолей с целью выработки тактики лечения: дис. ... канд. мед. наук / З. Б. Киндаров. - Москва, 2004. - 144 с.
9. Кушель, Ю. В. Хирургия интрамедуллярных опухолей: анализ результатов, факторов риска и осложнений: дис. ... д-ра. мед. наук / Ю. В. Кушель. - М., 2007.
10. Слынько, Е. И. Хирургическая техника и результаты лечения интрамедуллярных объемных новообразований / Е. И. Слынько, А. В. Муравский // Нейрохирургия. - 2001. - № 2. - С. 23-32.
11. Greenberg, M. Handbook of neurosurgery / M. Greenberg. - 2006. - Р. 508-515.
12. The evolution of intramedullary spinal cord tumor surgery / D. M. Sciubba [et al.] // Neurosurgery. - 2009. - Vol. 65. - P. 84-92.
13. 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.
14. The evolution of intramedullary spinal cord tumor surgery / D. M. Sciubba [et al.] // Neurosurgery. - 2009. - Vol. 65. - P. 84-92.

УДК 616.13.002.2-007.64-039

Сидорович Р.Р.

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

Sidorovich R.

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

Патогенез образования и роста артериальных мешотчатых аневризм сосудов головного мозга Pathogenesis ofthe Formation and Growth of Cerebral Arterial Saccular Aneurysms

**Резюме**

В статье приводится обзор литературных данных о патогенезе возник­новения и роста мешотчатых аневризм сосудов головного мозга, таких фак­торов, как воспаление, гемодинамические и генетические факторы, а также эндотелиальная дисфункция. Автором обобщены рекомендации к скрининго­вому обследованию на наличие церебральных аневризм пациентов из группы риска.

**Ключевые слова:** аневризма, патогенез аневризм, факторы роста аневризм, факторы разрыва аневризм.

**Abstract**

The article provides a literature overview of the pathogenesis of onset and growth of cerebral saccular aneurysms, such as inflammation, hemodynamic and genetic factors, endothelial dysfunction. The author summarized recommendations for screening examination for the presence of cerebral aneurysms in patients at risk.

**Keywords:** cerebral aneurysm, pathogenesis of aneurysm, aneurysm growth, aneurysm formation.

**Введение**

Аневризмы сосудов головного мозга (АА) встречаются у 3-5% населения, характеризуются локальной структурной патологией артериальной сосуди­стой стенки с потерей внутреннего эндотелиального слоя (интимы) и повреж­дением среднего мышечного слоя (медии) [1].

Наиболее опасным осложнением АА является ее разрыв, вероятность ко­торого связана с множеством модифицируемых и немодифицируемых факто­ров риска [2].

Несмотря на достижения в хирургических методах и периоперационном лечении пациентов с данной сосудистой патологией, смертность и инвалиди­зация, связанные с разрывом аневризмы, остаются высокими [3].

Современные возможности лечения пациентов с АА сосудов головного мозга ограничиваются инвазивными методами, а именно микрохирургическим клипированием и эндоваскулярной эмболизацией. Применение этих методов сопряжено с риском операционных и послеоперационных осложнений [3].

В последние годы стало очевидно, что АА не являются пассивно расши­ряющимися сосудистыми структурами, а проявляют признаки воспаления и дегенерации тканей. Другие факторы, такие как гемодинамические, генетиче­ские, гормональные и экологические, также играют важную роль в образова­нии, росте и разрыве АА [4].

Глубокие знания патофизиологических механизмов АА могут проложить путь для развития как инвазивных, так и неинвазивных методов лечения.

Целью данного обзора является обобщение наиболее актуальных данных о механизмах, генетике, факторах риска образования, роста и разрыва анев­ризмы.

Существуют различные формы АА, данная статья направлена на рассмо­трение патофизиологии мешотчатых аневризм, которые представляют собой наиболее распространенный тип АА, а также являются наиболее частой при­чиной субарахноидального кровоизлияния (САК).

**Воспаление**

Имеется все больше доказательств ведущей роли воспаления в этиологии развития церебральных АА. Процесс воспаления инициируется гемодинами­ческой недостаточностью в стенке сосуда. Факторами, предрасполагающими к развитию данной недостаточности, являются: курение табака, атеросклероз сосудов, гипертензия, женский пол, инфекции, травма сосуда, генетические факторы [4].

Гемодинамическая недостаточность приводит к активации матричных ме- таллопротеаз (ММП), потенцирующих деградацию внеклеточного матрикса и апоптоз гладкомышечных клеток (ГМК), которые являются преобладающей структурой, формирующей сосудистую стенку. Этот процесс приводит к дила­тации сосудистой стенки, формированию аневризмы и ее разрыву. В ходе па­тологоанатомического исследования в стенке АА неизменно обнаруживаются макрофаги, которые не только секретируют провоспалительные цитокины, но и выделяют ММП, повреждающие внеклеточный матрикс и артериальную стенку, а также активируют другие протеазы [5, 6].

Экспрессия макрофагов и выделяемой ими ММП тесно связана с ростом аневризмы, а селективная ингибиция ММП блокирует прогрессирование ро­ста аневризмы [6].

В исследованиях по изучению вышеописанных процессов у пациентов с рвавшимися и нервавшимися церебральными аневризмами была обнаруже­на сильная корреляция между инфильтрацией сосудистой стенки макрофага­ми и разрывом аневризмы [7].

В стенке аневризм у человека присутствуют два вида макрофагов: провос- палительные М1-клетки и противовоспалительные М2-клетки, которые в не- рвавшихся аневризмах присутствуют в равной пропорции. В рвавшихся анев­ризмах баланс макрофагов смещается в сторону увеличения количества про- воспалительных М1-клеток. Таким образом, именно дисбаланс М1/М2-клеток способствует разрыву аневризмы [8].

ГМК играют ключевую роль в формировании, росте и разрыве АА. Концен­трируясь в медии артерий, ГМК являются основными матрикс-синтезирую- щими клетками, восстанавливающими сосудистую стенку. ГМК обеспечивают структурную целостность артериальной стенки, а истончение этого слоя спо­собствует образованию и разрыву аневризмы. В ответ на травму эндотелия, на ранних этапах образования АА, ГМК мигрируют в интиму сосуда и вызывают пролиферацию с развитием миоинтимальной гиперплазии [9].

В дальнейшем мигрировавшие и гиперплазированные ГМК подвергаются так называемой фенотипической модуляции. Измененные ГМК больше не рас­полагаются в уплотненных рядах, а отделяются друг от друга, растягиваясь и превращаясь в «клетки-пауки». Способность измененных ГМК синтезировать коллаген сильно нарушена. На поздних этапах развития аневризмы и при ее разрыве можно наблюдать снижение количества ГМК и истончение медии [10, 11, 18].

Было обнаружено значительное увеличение активности ферментов-ка­спаз, а также снижение плотности расположения ГМК в медии артериальных сосудов при разрыве аневризмы. Сами же ГМК в стенке разорванной анев­ризмы характеризовались наличием большого количества апоптотически измененных клеток [12, 13]. Одним из индуцирующих факторов фенотипиче­ской модуляции ГМК в церебральных аневризмах является фактор некроза опухоли-а (TNF-а) [14, 15].

В совокупности эти данные указывают на то, что фенотипическая моду­ляция ГМК, возникающая под влиянием медиаторов воспаления, особенно TNF-а, является причиной формирования, прогрессирования и разрыва анев­ризмы.

Роль тучных клеток наиболее известна в патогенезе аллергии и анафи­лаксии, однако они участвуют и в патофизиологии развития АА в основном за счет высвобождения различных провоспалительных цитокинов. Количество тучных клеток значительно возрастает при образовании АА, а их дегрануля­ция вызывает экспрессию и активацию ММП [16].

Наиболее изученными представителями цитокинов и медиаторов воспа­ления являются интерлейкин-1 в (IL—W) и TNF-a.

IL-ie индуцируется на ранних стадиях образования АА. Его экспрессия способствует процессам апоптоза ГМК и прогрессированию роста аневризмы. Кроме того, IL-ie ингибирует биосинтез коллагена как при транскрипции, так и при посттранскрипционных процессах, тем самым препятствуя восстанов­лению поврежденной артериальной стенки [i7].

Помимо фенотипической модуляции ГМК в стенках аневризмы, TNF-a не­посредственно активирует ММП, одновременно уменьшая экспрессию ткане­вого ингибитора металлопротеиназы-1 [18]. Критическая роль TNF-a в образо­вании аневризмы была продемонстрирована в лабораторном исследовании. Исследование показало, что образование АА (с использованием индуциро­ванной гипертонии и инъекций эластазы) произошло у 81,8% лабораторных животных контрольной группы, по сравнению с 25% в экспериментальной группе, которые получали ингибитор TNF-a. Таким образом, вероятность по­явления аневризмы в лабораторных условиях с ингибированным TNF-a была в 12 раз ниже [19].

Учитывая критическую роль воспаления в патогенезе образования, роста и разрыва аневризм, было исследовано несколько терапевтических методов профилактики САК аневризматического генеза [20]. Наиболее перспективным методом было названо использование ацетилсалициловой кислоты (АСК). АСК оказывает свое антитромбоцитарное и противовоспалительное действие путем необратимого ацетилирования циклооксигеназы-1 и -2. В исследова­нии типа «случай - контроль» было обнаружено, что пациенты, принимающие аспирин, имели более низкий риск развития АА, чем те, которые никогда его не принимали. Последующее патоморфологическое исследование показало, что в разорвавшихся АА имеется более яркое иммуногистохимическое окра­шивание циклооксигеназы-2 и микросомальной простагландин-Е2-синтазы-1, что указывает на защитный эффект аспирина от разрыва церебральной анев­ризмы, опосредованный ингибированием циклооксигеназы-2 и микросо­мальной простагландин-Е2-синтазы-1 [21,22].

Установлено, что длительная терапия низкими дозами аспирина имеет защитный эффект против САК и внутримозгового кровоизлияния. Наиболее выраженная тенденция к снижению риска разрыва АА была среди пациентов с длительной терапией аспирином (более 3 лет). В совокупности эти данные указывают на то, что применение аспирина может быть успешной терапевти­ческой стратегией для профилактики аневризматического САК [23].

Противоречивые данные были продемонстрированы при изучении при­менения различных доз статинов в лабораторном исследовании. Более низ­кие дозы статинов (5 мг/кг в сутки) уменьшали повреждение эндотелия и по­давляли формирование аневризмы, более высокие дозы (25-50 мг/кг в сутки) способствовали росту и разрыву аневризмы [5].

Несмотря на доказательства потенциальной роли ангиотензина в патофи­зиологии церебральных аневризм, блокаторы ангиотензиновых рецепторов оказались неэффективными в предотвращении образования и роста анев­ризм [5].

**Гемодинамический стресс**

Гемодинамический стресс является инициирующим фактором для фор­мирования церебральной аневризмы. Данный тезис подтверждается тем фактом, что в большинстве случаев артериальные аневризмы формируются в месте слияния двух артерий, в области бифуркации или на резких изгибах артериальных сосудов, где имеют место чрезмерные гемодинамические на­грузки на его стенку [5].

В лабораторном исследовании хирургически были созданы новые точки ветвления сонной артерии, что вызвало ускорение потока крови в артериях соседних областей. В артериях, где кровоток искусственно был ускорен, ис­следователи наблюдали ремоделирование стенок артерий, напоминающее начало возникновения внутричерепной аневризмы и характеризующееся на­рушением целостности интимы, потерей и снижением пролиферации ГМК ме- дией, а также потерей фибронектина. Был сделан вывод о том, что сочетание высокого напряжения сдвига сосудистой стенки (НССС) и его высокий гради­ент предрасполагают к формированию церебральной аневризмы [24].

Несмотря на то, что имеются доказательства причинно-следственной свя­зи между НССС и формированием аневризмы, остается не выясненным вли­яние уровня (высокий или низкий) НССС на рост аневризмы и ее разрыв. На компьютерной модели гидродинамики кровотока установлено, что высокий уровень НССС был связан с фактом разрыва аневризмы, однако НССС в об­ласти дна аневризмы или в области вторичного дивертикула аневризмы, где чаще всего происходит разрыв, является низким [25-27]. Для обоснования вышеописанных противоречивых данных, некоторые авторы предположили, что НССС низкого уровня может вызвать рост и разрыв крупных атеросклеро­тически измененных аневризм, в то время как НССС высокого уровня может вызвать рост и разрыв мелких аневризм или вторичных дивертикулов [28].

**Эндотелиальная дисфункция**

Дисфункция эндотелия сосудистой стенки является ключевой частью па­тогенеза развития церебральной аневризмы. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и деструктивная ремодуляция сосудистой стенки вызываются

НССС. В ответ на экспрессию биологических маркеров ремоделирования со­судов в областях мешотчатой аневризмы с НССС низкого уровня происходит падение количества и снижение дифференцировки эндотелиальных клеток, потеря экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и активация марке­ров дисфункции эндотелия [29, 30].

Повреждение эндотелиальных клеток, вызванное гемодинамическими аномалиями, является первичным изменением стенки аневризмы с после­дующим образованием зоны воспаления, которая приводит к протеолити­ческому разрушению внеклеточного сосудистого матрикса посредством ММП [25]. Некоторые исследователи также предполагают, что активация ядерного фактора «каппа-в» в эндотелиальных клетках в соответствии с ге­модинамическим стрессом может являться самым ранним этапом форми­рования церебральной аневризмы. Это подтверждает тот факт, что блокада формирования аневризмы была зарегистрирована в эксперименте после ингибирования ядерного фактора «каппа-в» [31]. Экспрессия моноцитар­ного хемоаттрактантного протеина-1 (МХП-1) эндотелиальными клетками является ключевой при миграции макрофагов и других лейкоцитов в стен­ку аневризмы [32]. В совокупности эти данные указывают на то, что эндо­телиальная дисфункция, вызванная гемодинамическим стрессом, является «запускающим» событием в патофизиологии возникновения церебральных аневризм, которое инициирует и поддерживает воспалительную реакцию в стенке артерий.

**Генетические факторы**

Роль генетики в развитии церебральных аневризм является относитель­но малоизученным фактором. Предположение о роли генетических факторов может быть обосновано повышенным риском возникновения аневризм и САК у родственников первой степени родства пациентов, которые перенесли раз­рыв артериальной аневризмы. Церебральные аневризмы обнаруживаются у 2,3% из общей численности населения по сравнению с 4% у лиц, у которых один родственник первой степени перенес САК, и 8% у лиц, у которых два род­ственника первой степени перенесли АСАК [33].

Некоторые наследственные заболевания соединительной ткани и вне­клеточного матрикса также связаны с повышенным риском развития цере­бральной аневризмы и САК. Поликистоз почек (аутосомно-доминантный тип наследования) является наиболее распространенным наследственным забо­леванием, связанным с САК. Церебральные аневризмы встречаются у 10-13% пациентов с поликистозом почек и <23% из тех, кто старше 60 лет [33].

IV тип синдрома Элерса - Данлоса (вызванный мутацией коллагена ти­па III), фибромышечная дисплазия и синдром Марфана (мутация гена фибрил­лина-1) также связанны с возникновением церебральных аневризм и САК [33].

В исследовании типа «случай - контроль» исследовательская группа во главе с Шивинг показала, что распространенность церебральных аневризм у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном значительно выше, чем у пациентов с трехстворчатым клапаном. Вышеописанную связь двустворчато­го аортального клапана с церебральной аневризмой можно объяснить общим происхождением створок аортальных клапанов, дуги аорты и ее ветвей, вклю­чая шейно-мозговые артерии, из клеток нейроэктодермы [34].

Однако при исследовании наиболее многочисленной на сегодняшний день когорты близнецов «Nordic Twin Cohort» не было найдено значительного вклада генетики в развитие САК [4].

Важно отметить, что курение табака может особенно сильно предраспо­лагать к образованию церебральных аневризм у пациентов с определенными вариантами генов, а именно в хромосомах 8q и 9p [35].

Основываясь на этих данных, можно предположить, что САК аневриз­матического генеза имеет малую или не имеет вовсе генетической основы, а модифицируемые факторы риска являются основными детерминантами риска развития САК. Актуальными остаются крупные исследования, ставя­щие перед собой цель - поиск конкретных генов, детерминирующих раз­витие церебральных аневризм. В случае если таковые гены будут найдены, появится возможность применения генетических подходов в лечении паци­ентов, склонных к развитию и разрыву аневризм. Генная терапия как техника, при которой проводится вставка функционирующего гена в клетку с целью исправления генетической ошибки или введения новой функции, может явиться потенциальной терапевтической стратегией в лечении церебраль­ных аневризм [36, 37].

Под нашим наблюдением в период с 2005 по 2021 год на базе РНПЦ не­врологии и нейрохирургии прошли лечение 4740 пациентов с артериальны­ми аневризмами сосудов головного мозга. Из них женщин было 2711 (57,2%), мужчин - 2029 (42,8%). Медианный возраст пациентов составил 51,3 [35; 64] года. Активное курение в течение последних 5 лет до госпитализации было подтверждено у 1640 (34,6%) пациентов. У 128 (2,7%) пациентов имелись род­ственники с одной или несколькими артериальными аневризмами сосудов головного мозга, выявленными посредством различных ангиовизуализаци- онных методов.

**Заключение**

Существуют показания к проведению скринингового исследования на на­личие церебральных аневризм у пациентов, которые имеют двух родствен­ников первой степени родства, перенесших САК, либо одного родственника первой степени родства, перенесшего САК, а также один из нижеперечислен­ных факторов риска:

* женский пол;
* пожилой возраст;
* активное курение;
* гипертония;
* родной брат/сестра, перенесшие САК;
* у родственника, перенесшего САК, были множественные аневризмы в мо­лодом возрасте [39, 40].

Кроме того, скрининговому поиску церебральных аневризм должны быть подвергнуты пациенты с поликистозом почек и с синдромом Элерса - Данло- са IV типа.

**Литература**

1. Sudlow, C. L. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration / C. L. Sudlow, C. P. Warlow // Stroke. - 1997. - Vol. 28. - P. 491-499.
2. Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention // New Engl. J. of Med. - 1998. - Vol. 339, № 24. - P. 1725-1733.
3. Rebleeding during transport of patients with a ruptured intracranial aneurysm / T. Sakaki [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. - 1999. - Vol. 8, № 1. - P. 38-41.
4. Genom EU twin Project. Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study / M. Korja [et al.] // Stroke. - 2010. - Vol. 41. - P. 2458-2462.
5. Biology of intracranial aneurysms: role of inflammation / N. Chalouhi [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. - 2012. - Vol. 32. - P. 1659-1676.
6. Macrophagederived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats // T. Aoki [et al.] // Stroke. - 2007. - Vol. 38. - P. 162-169.
7. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases / J. Frosen [et al.] // Stroke. - 2004. - Vol. 35. - P. 2287-2293.
8. Macrophage imbalance (M1 vs. M2) and upregulation of mast cells in wall of ruptured human cerebral aneurysms: preliminary results / D. Hasan [et al.] // J. Neuroinflammation. - 2012. - Vol. 9. - P. 222.
9. Kosierkiewicz, T. A. Immunocytochemical studies of atherosclerotic lesions of cerebral berry aneurysms / T. A. Kosierkiewicz, S. M. Factor, D. W. Dickson // J. Neuropathol. Exp. Neurol. - 1994. - Vol. 53. - P. 399-406.
10. Phenotypic modulation of smooth muscle cells in human cerebral aneurysmal walls / N. Nakajima [et al.] // Acta Neuropathol. - 2000. - Vol. 100. - P. 475-480.
11. Association between semicarbazide-sensitive amine oxidase, a regulator of the glucose transporter, and elastic lamellae thinning during experimental cerebral aneurysm development: laboratory investigation / I. Sibon [et al.] // J. Neurosurg. - 2008. - Vol. 108. - P. 558-566.
12. Increased apoptosis and cysteinyl aspartate specific protease-3 gene expression in human intracranial aneurysm / F. Guo [et al.] // J Clin Neurosci. - 2007. - Vol.14. - P. 550-555.
13. Loss and apoptosis of smooth muscle cells in intracranial aneurysms. Studies with in situ DNA end labeling and antibody against single-stranded DNA / T. Sakaki [et al.] // Acta Neurochir (Wien). - 1997. - Vol.139. - P. 469-74.
14. TNF-alpha induces phenotypic modulation in cerebral vascular smooth muscle cells: implications for cerebral aneurysm pathology / M. S. Ali [et al.] // J Cereb Blood Flow Metab. - 2013. - Vol.33. - P. 1564-1573.
15. Infliximab suppresses TNF-alpha induced inflammatory phenotype in cerebral vascular smooth muscle cells: implications for cerebral aneurysm formation / M. S. Ali [et al.] // Neurosurgery. - 2013. - Vol. 60 (suppl. 1). - P.181.
16. Contribution of mast cells to cerebral aneurysm formation / R. Ishibashi [et al.] // Curr Neurovasc Res. - 2010. - Vol. 7. - P. 113-124.
17. Reduced collagen biosynthesis is the hallmark of cerebral aneurysm: contribution of interleukin-1beta and nuclear factor-kappaB / T. Aoki [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2009. - Vol. 29. - P. 1080-1086.
18. TNF-alpha - mediated inflammation in cerebral aneurysms: a potential link to growth and rupture / T. Jayaraman [et al.] // Vasc Health Risk Manag. - 2008. - Vol. 4. - P. 805-17.
19. Critical role of TNF-a in cerebral aneurysm formation and rupture / R. M. Starke [et al.] // Neurosurgery. - 2013. - Vol. 60 (suppl. 1). - P. 183.
20. Role of angiotensin II type 1 receptor in cerebral aneurysm formation in rats / T. Aoki [et al.] // Int J Mol Med. - 2009. - Vol. 24. - P. 353-359.
21. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture / D. M. Hasan [et al.] // Stroke. - 2011. - Vol. 42. - P. 3156-3162.
22. Upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) in wall of ruptured human cerebral aneurysms: preliminary results / D. Hasan [et al.] // Stroke. - 2012. - Vol. 43. - P. 1964-1967.
23. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population / L. A. Garaa-Rodnguez [et al.] // Neurology. - 2013. - Vol. 81. - P. 566-574.
24. Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation / H. Meng [et al.] // Stroke. - 2007. - Vol. 38. - P. 1924-1931.
25. Cebral, J. R. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms / J. R. Cebral, F. Mut, J. Weir // AJNR Am J. Neuroradiol. - 2011. - Vol. 32. - P. 145-151.
26. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms / M. Shojima [et al.] // Stroke. - 2004. - Vol. 35. - P. 2500-2505.
27. Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms/Y. Miura [etal . ] // Stroke . - 2013 .-Vol . 44 . - P.519-521.
28. High wss or low wss? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis / H. Meng [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. - 2014. - Vol. 35, № 7. - P. 1254-1262.
29. Molecular alterations associated with aneurysmal remodeling are localized in the high hemodynamic stress region of a created carotid bifurcation / Z. Wang [et al.] // Neurosurgery. - 2009. - Vol. 65, № 1. - P. 169-177.
30. The influence of hemodynamic forces on biomarkers in the walls of elastase- induced aneurysms in rabbits / R. Kadirvel [et al.] // Neuroradiology. - 2007. - Vol. 49. - P. 1041-1053.
31. NF-kappaB is a key mediator of cerebral aneurysm formation / T. Aoki [et al.] // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 2830-2840.
32. Reduction of endothelial tight junction proteins is related to cerebral aneurysm formation in rats / Y. Tada [et al.] // J Hypertens. - 2010. - Vol.28. - P. 1883-891.
33. The case for family screening for intracranial aneurysms / N. Chalouhi [et al.] // Neurosurg Focus. - 2011. - Vol. 31, № 6. - P. 8.
34. Screening for intracranial aneurysms in patients with bicuspid aortic valve / W.I. Schievink [et al.] // Neurology. - 2010. - Vol. 74. - P. 1430-1433.
35. FIA Study Investigators. The relationship between smoking and replicated sequence variants on chromosomes 8 and 9 with familial intracranial aneurysm / R. Deka [et al.] // Stroke. - 2010. - Vol. 41. - P. 1132-1137.
36. Ribourtout, E. Gene therapy and endovascular treatment of intracranial aneurysms / E. Ribourtout, J. Raymond // Stroke. - 2004. - Vol. 35. - P. 786-793.
37. Rinkel, G. J. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice / G. J. Rinkel // Lancet Neurol. - 2005. - Vol. 4. - P. 122-128.

УДК 616.419-018.46:616.711-089

Макаревич С.В.1, Мазуренко А.Н.1, Криворот К.А.1, Малашенко А.В.1, Потапнев М.П.2, Космачева С.М.2, Данилкович Н.Н.2, Ионова А.Г.2 1 Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь

2 Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

Makarevich S.1, Mazurenka А.1, Krivorot K.1, Malashenko A.1, Potapnev М.2, Kosmacheva S.2, Ionova A.2

1. Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics, Minsk, Belarus
2. Republican Scientific and Practical Centre for of Transfusion and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

Применение аутологичных мезенхимальных стволовых/стромальных клеток с целью спондилодеза: наш опыт на одном клиническом примере

Application of Autological Mesenchemal

Stem/Stroke Cells For The Purpose of Spondilodesis: Our Experience on One Clinical Example

Резюме

Спондилодез (оперативное вмешательство, направленное на создание неподвижности между смежными позвонками) показан пациентам с деге­неративными поражениями и деформациями позвоночника, и при его до­стижении у пациентов наблюдается уменьшение симптомов заболевания и клиническое улучшение [1]. В ряде случаев по тем или иным причинам че­рез год после хирургической операции выявляется отсутствие спондилоде­за. При выявлении псевдоартроза или наличии факторов, которые могут к нему привести, альтернативой пересадке кости [2] являются клеточные тех­нологии [3]. В рамках выполнения научно-исследовательской работы с 2017 по 2020 г. совместными усилиями двух учреждений (Республиканский науч­но-практический центр травматологии и ортопедии и Республиканский на­учно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий) разработан метод спондилодеза, основанный на применении аутологичных мезенхимальных стволовых/стромальных клеток (МСК) костного мозга [4]. В статье представлен результат лечения пациента К. 1986 г.р., которому выпол­нялся спондилодез с применением МСК при лечении псевдоартроза после не­однократных хирургических операций.

**Ключевые слова:** спондилодез, псевдоартроз, аутологичные мезенхималь­ные стволовые/стромальные клетки.

Abstract

Spondylodesis (surgery aimed at creating immobility between adjacent vertebrae) is indicated for patients with degenerative lesions and deformities of the spine, and when it is achieved, patients experience a decrease in the symptoms of the disease and clinical improvement [1]. In a number of cases, for one reason or another, a year after surgery, the absence of spondylodesis is revealed. When pseudoarthrosis is identified or the presence of factors that can lead to it, an alternative to bone transplantation [2] is cellular technology [3]. As part of the research work from 2017 to 2020, the joint efforts of two institutions (The Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics and The Republican Scientific and Practical Centre for of transfusion and medical biotechnologies) developed a method of spondylodesis based on the use of autologous mesenchymal stem / stromal cells (MSC) of the bone marrow [4]. The article presents the result of treatment of a patient K., 1986, who underwent fusion with the use of autologous MSCs in the treatment of pseudoarthrosis after repeated surgical operations.

**Keywords:** spondylodesis, pseudoarthrosis, autologous mesenchymal stem/ stromal cells.

Технология выполнения спондилодеза с использованием клеточных технологий

На первом этапе в условиях РНПЦ травматологии и ортопедии произво­дится получение пунктата красного костного мозга пациента в объеме 20 мл по общепринятой методике [5], который незамедлительно транспортируется в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

На втором этапе в условиях РНПЦ трансфузиологии и медицинских био­технологий в течение 3 недель из пунктата костного мозга производится по­лучение и наращивание биомедицинского клеточного продукта (БМКП) и его контроль качества (оценка подлинности, подсчет количества, оценка жизне­способности и микробиологический контроль).

На третьем этапе в условиях РНПЦ травматологии и ортопедии выполняет­ся хирургическая операция под общей анестезией по общепринятой методи­ке, описанной в утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению [6]. Основой конструкции служит кейдж или сетчатый имплантат. В качестве материала-носителя (скаффолда) для БМКП применяется коллагеновая губка. Перед установкой имплантата выпол­няются последовательно следующие действия: БМКП во флаконе аккуратно перемешивался и наносился на коллагеновую губку, имплантат заполнялся послойно резецируемой костной тканью позвонка; коллагеновой губкой с на­несенной на нее БМКП и аллогенной плазмой, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ), производства РНПЦ трансфузиологии и ме­дицинских биотехнологий.

**Клинический пример**

По разработанной методике был прооперирован пациент К. 1986 года рождения (история болезни № 1773, нейрохирургическое отделение № 1 РНПЦ травматологии и ортопедии) с диагнозом: травматическая болезнь спинного мозга после перенесенного оскольчатого перелома L2, состояние после оперативного лечения в 2013, 2015 и 2016 годах. Кифосколиотическая деформация позвоночника с вершиной деформации на уровне L2. Псевдоар­троз в сегменте L1 - трансплантат - L3. Стойкая люмбалгия.

Пациент К. получил травму 28.05.2013 г. при падении с высоты. Опери­рован двухэтапно в 2013 г. (1-й этап: заднебоковая декомпрессия корешков спинного мозга на уровне L2-позвонка, задняя стабилизация Th12-L1-L3-L4 транспедикулярным фиксатором; 2-й этап: передняя декомпрессия корешков спинного мозга на уровне L2-позвонка, корпородез L1-L3 сетчатым импланта­том с трансплантацией фрагментов аутокости с кортикальным слоем). Рент- ген-контроль после двухэтапного хирургического лечения в 2013 г. представ­лен на рис. 1.

В связи с сохраняющимся болевым синдромом, прогрессированием кифо­тической деформации в 2015 г. пациент К. был оперирован повторно: пере­монтаж транспедикулярного фиксатора в сегменте L3 и L4 с обеих сторон, за­дний спондилодез L3-L4 путем трансплантации фрагментов аллокости с кор­тикальным слоем.

В декабре 2016 г. в связи с жалобами пациента на боли, хруст, кифотиче­скую деформацию в поясничном отделе позвоночника, наличием по данным КТ-исследования псевдоартроза в сегменте L1-L2 (рис. 2) произведено удале­ние металлоконструкции и выполнена секвестрнекрэктомия на уровне L1-L2, переднебоковой спондилодез Th12-L2 с трансплантацией фрагментов аутоко­сти и аллокости с кортикальным слоем.

Тем не менее пациент продолжал жаловаться на боли в спине, усилива­ющиеся при физических нагрузках. По данным КТ-исследования в сегменте L1 - трансплантат - L3 костное сращение отсутствует (рис. 3).



Рис. 1. Спондилограммы пациента К. после хирургического лечения от 13.06.2013 г.

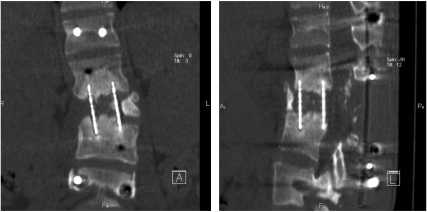


Рис. 2. КТ-исследование от 05.06.2015 г.: псевдоартроз в сегменте L1-L2

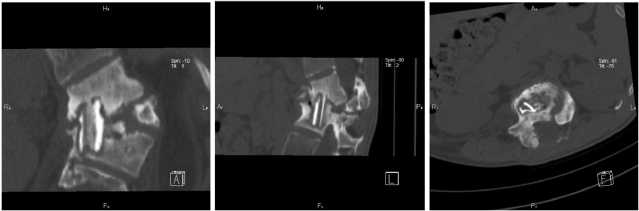


Рис. 3. КТ-исследование пациента К. от 23.01.2020 г.: псевдоартроз в сегменте L1 - трансплантат - L3

19.02.2020 г. пациенту выполнена коррекция и стабилизация деформа­ции позвоночника, задний спондилодез с трансплантацией аутокости с кор­тикальным слоем, а 24.03.2020 г. пациенту К. была выполнена хирургическая операция по разработанной технологии клеточной терапии - передний спон­дилодез L1-L3 сетчатым титановым имплантом с трансплантацией фрагментов аутокости с кортикальным слоем с применением аутологичных МСК и алло­генной ПОРФТ.

Первый осмотр проведен через 3 месяца после операции. Пациент отме­чает незначительный болевой синдром в поясничном отделе позвоночника в покое и при движении. Второй осмотр через 6 месяцев. По данным РКТ от 20.08.2020 г. формируется костный блок (рис. 4). Клинико-функциональный ре­зультат хирургического лечения оценивается как хороший.

Контрольный осмотр через 12 месяцев после операции. Пациент оцени­вает результат операции как хороший. Отмечает лишь незначительную болез­ненность в области стояния металлоконструкции. По данным КТ-исследования от 24.02.2021 г. сформировался костный блок, стояние металлоконструкции корректное (рис. 5). Клинико-функциональный результат хирургического ле­чения оценивается как хороший.



Рис. 4. КТ-исследование от 20.08.2020 г., через 6 мес. после операции

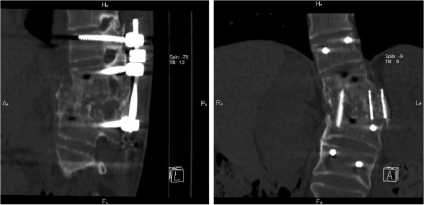


Рис. 5. КТ-исследование от 24.02.2021 г., через 12 мес. после операции

Заключение

На данном примере показана эффективность разработанного метода спондилодеза с применением аутологичных мезенхимальных стволовых/ стромальных клеток и аллогенной ПОРФТ.

**Литература**

1. Мазуренко, А.Н. Спондилодез поясничного отдела позвоночника при дегенеративных поражениях и деформациях / А.Н. Мазуренко // Медицинские новости. - 2011. - № 7 - С. 20-26.
2. Мазуренко, А.Н. Биологические основы спондилодеза поясничного отдела позвоночника и материалы для его осуществления / А.Н. Мазуренко, С.М. Космачева // Медицинские новости. - 2012. - № 7 - С. 20-26.
3. Пути развития клеточных технологий в костной хирургии / Р.В. Деев [и др.] // Травматология и ортопедия России. - 2008. - № 1(47) - С. 65-74.
4. Метод спондилодеза с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных стволовых клеток человека / С.В. Макаревич, А.Н. Мазуренко, К.А. Криворот, А.В. Малашенко, М.П. Потапнев, С.М. Космачева, А.Г. Ионова // Медицинские новости. - 2021. - № 2. - С. 51-56.
5. Руководство по гематологии в 3 т. под ред. А.И. Воробьева / М., «Ньюдиаметр», 2002. - Т. I. - 280 с.
6. Органосохраняющая хирургическая технология переднего межтелового спондилодеза с использованием сетчатых титановых имплантатов : инструкция по применению № 115-0311, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 19.05.2011 / сост.: А.В. Белецкий, И.Р. Воронович, С.В. Макаревич, А.Н. Мазуренко, С.М. Юрченко - Минск : РНПЦ травматологии и ортопедии, 2011. - 9 с.

УДК 616.74-009:616.24-008.4

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

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

Haliyeuskaya V., Malgina K., Pereverzeva V., Gvishh T., Osos E., Rushkevich Y., Likhachev S.

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

Особенности функции внешнего дыхания у пациентов с первично-мышечным и синаптическим уровнями поражения

Features of the External Respiration Function in Patients with Myopathies and Neuromuscular Junction Disorders

Резюме

Слабость дыхательной мускулатуры развивается по мере развития нерв­но-мышечного заболевания (НМЗ), приводя к развитию острой или хрони­ческой дыхательной недостаточности (ДН). Несмотря на то, что ДН является одной из основных причин смертности при НМЗ, ее диагностике, а следова­тельно, и коррекции в настоящее время уделяется недостаточное внимание. Связано это с трудностями своевременного выявления дыхательных наруше­ний в связи с неспецифичностью жалоб и особенностями клинических и ин­струментальных проявлений. Для выявления, уточнения характера и монито­ринга состояния респираторной системы в настоящее время существуют раз­личные методы диагностики, каждый из которых несет строго определенную информацию о состоянии органов дыхания. Одним из таких методов является спирометрия, которая позволяет не только измерять объемные и скоростные показатели дыхания, но и является незаменимой при определении темпов прогрессирования дыхательных расстройств, а также обладает целым рядом исключительно важных характеристик.

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

Abstract

Weakness of the respiratory muscles develops with the neuromuscular diseases (NMD) progression, leading to the acute or chronic respiratory failure. Despite the fact that respiratory failure is one of the main causes of mortality in NMD its diagnosis and correction is currently inadequate. This is due to the difficulties of early detection of respiratory failure because of the non-specificity of complaints and the peculiarities of clinical and instrumental manifestations. There are various diagnostic methods to identify, clarify and monitor the state of the respiratory system, each of which carries strictly definite information about the state of the respiratory system. One of these methods is spirometry that allows not only to measure the volume and speed of respiration, but is also indispensable in determining the progression of respiratory failure and also has a number of extremely important characteristics.

**Keywords:** neuromuscular diseases, myasthenia gravis, myopathies, respiratory failure, spirometry.

Введение

В настоящее время для исследования функционального состояния дыха­тельной системы пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (НМЗ) ис­пользуются различные диагностические подходы, среди которых выделяют клинические методы (сбор жалоб и анамнеза, осмотр) и лабораторно-инстру­ментальные (измерение сатурации, спирометрия, пикфлоуметрия, ультразву­ковое исследование респираторных мышц, полисомнография, анализ кислот­но-основного состояния артериальной и/или капиллярной крови). Несмотря на обширность диагностического ряда, эти методы являются не взаимоисклю­чающими, а служат для формирования комплексной клинической картины, имея различное назначение и взаимодополняя друг друга. Так, основное зна­чение клинического осмотра заключается в быстрой оценке тяжести состоя­ния пациента, в то время как полисомнографическое исследование является единственным методом выявления латентных нарушений, которые дебюти­руют во время ночного сна. Настоящая статья посвящена спирометрии и ее возможностям в изучении состояния дыхательной системы пациентов с НМЗ. Данный метод является доступным, неинвазивным, удобным в применении и служит для измерения объемных и скоростных показателей дыхания, а также благодаря удобству и простоте незаменим при оценке темпов прогрессирова­ния дыхательных нарушений.

**Цель исследования**

Выявить особенности функции внешнего дыхания у пациентов с первич­но-мышечным и синаптическим уровнями поражения методом спирометрии.

Материалы и методы

Всего в исследовании приняло участие 69 человек (26 (38%) мужчин и 43 (62%) женщины), из них 49 (71%) пациентов с НМЗ и 20 (29%) человек в группе контроля.

Пациенты с НМЗ (19 (39%) мужчин и 30 (61%) женщин) были разделены на две группы в зависимости от уровня поражения эфферентного пути рефлек­торной дуги. Первая группа - 31 (45%) пациент с миастенией гравис (МГ) - с поражением на уровне синапса: 11 (35%) мужчин и 20 (65%) женщин, медиана возраста - 51,0 (35,0; 64,0) года, ИМТ - 27,0 (23,0; 31,0) кг/м2. Среди пациентов с МГ 2 (6%) человека с глазной формой и 29 (94%) - с генерализованной формой МГ, из последних 17 (59%) с бульбарными нарушениями и 12 (41%) без тако­вых. По степени тяжести: у 2 (6,4%) пациентов - 1-й класс тяжести, у 5 (16%) - класс тяжести 2а, у 7 (23%) - класс тяжести 2б, у 6 (19%) - класс тяжести 3а, у 8 (26%) - класс тяжести 3б, у 1 (3,2%) - класс тяжести 4а, у 2 (6,4%) - класс тяжести 4б.

Вторая группа - 18 (26%) пациентов с поражением на мышечном уровне: 8 (44%) мужчин и 10 (56%) женщин, медиана возраста - 47,5 (35,0; 57,0) года, ИМТ - 24,5 (21,0; 26,0) кг/м2. Данная группа нозологически разнородная и в ее состав были включены 9 (50%) пациентов с конечностно-поясной мышечной дистрофией, по 2 (11%) пациента с митохондриальной миопатией и миото­нической дистрофией, а также по 1 (5,6%) с миодистрофией Дюшенна, лице- лопаточно-плечевой мышечной дистрофией Ландузи - Дежерина, мышечной дистрофией в форме дистрогликанопатии с вторичной миопатией на фоне аутоиммунного тиреоидита и пациент с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот.

Группу контроля составили 20 (29%) 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.

Пациенты первой и второй групп с НМЗ и группы контроля сопоставимы по возрасту (Н (2,N=69) = 2,566, р=0,277), ИМТ (Н (2,N=69) = 5,633, р=0,06) и полу (х2=0,476, df=2, p=0,788).

Функция внешнего дыхания (ФВД) пациентов с НМЗ изучалась на осно­вании результатов спирометрии. В работе применялся отечественный пор­тативный автономный спирометр МАС-2 БМ (см. рисунок) с автоматическим контролем качества выполнения спирометрических тестов. Интерпретация результатов проводилась на основании сопоставления полученных результа­тов 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. Такие спирометрические показатели, как 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, менее значимы. Также изучался такой важный и наиболее информативный показатель пневмотахо­метрии (метода регистрации максимальной скорости потока воздуха, дости­гаемой при форсированном вдохе и выдохе), как объем форсированного вы­доха за 1-ю секунду (ОФВ1, FEV1). Этот показатель представляет собой объем воздуха, выдохнутого за 1-ю секунду форсированного выдоха. Другая пневмо- тахометрическая 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. Пи­ковая объемная скорость выдоха (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. Именно этот параметр изме­ряется при проведении пикфлоуметрии с помощью портативного устройства, предназначенного для самоконтроля состояния просвета бронхов в домаш­них условиях.

Важными показателями, позволяющими дифференцировать обструктив­ные и рестриктивные процессы, являются процентное отношение ОФВ1/ЖЕЛ (FEV1/VC) - индекс Тиффно и его модификация ОФВ1/ФЖЕЛ (FEV1/FVC), сниже­ние последнего (в норме 75-85%) указывает на наличие обструктивного типа дыхательной недостаточности, тогда как при рестриктивных нарушениях дан­ный показатель остается без изменений за счет пропорционального сниже­ния ОФВ1 и ФЖЕЛ.

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, коэффициент асимметрии, гистограммы распределения. При рас­пределении признака, отличного от нормального, результаты представляли в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me [LQ; UQ]). Множественные срав­нения групп проводили с использованием рангового критерия Краскела - Уоллиса (Н). При наличии различий для попарных сравнений групп применя­ли непараметрический критерий Манна - Уитни (U) с поправкой Бонферрони.



Внешний вид устройства (спирометр МАС-2 БМ) и графическое изображение дыхательных маневров (слева направо): измерение жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких и автоматически сформированное заключение в виде столбчатой диаграммы

Критический уровень значимости (р) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение**

При проведении сравнительного анализа с использованием рангового критерия Краскела - Уоллиса были выявлены межгрупповые различия (группы МГ, миопатии, контроль) по исследуемым параметрам спирометрии (табл. 1).

Как видно из табл. 1, при множественном сравнении 3 групп установле­ны статистически значимые различия по основным параметрам спирометрии между пациентами с МГ, миопатией и группой контроля.

Для выяснения, между какими группами имелись различия по этим пара­метрам, были проведены попарные сравнения 3 групп (3 пары сравнений) по критерию Манна - Уитни с применением поправки Бонферрони (табл. 2).

В проведенном нами исследовании выявлено снижение показателя ЖЕЛ ниже 80% в группе МГ (Ме=75,0 [66,0; 86,0]), он был ниже также по сравнению с группой контроля (U=183, Z=-2,4, р=0,014). Показатель ФЖЕЛ также ниже среди пациентов с МГ по сравнению с контрольной группой (U=158, Z=-2,9, р=0,003), хотя медиана находится в пределах нормативных значений (83,0 [67,0; 97,0]). Полученные изменения указывают 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. Важный и высокоинформативный показатель спироме­трии ОФВ1 оказался в пределах нормальных значений (более 75%) среди

Таблица 1

Параметры спирометрии при проведении сравнительного анализа с использованием рангового критерия Краскела - Уоллиса по группам МГ, миопатии, контроль

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **МГ, n=31 Ме [LQ; UQ]** | **Миопатии, n=18**  **Ме [LQ; UQ]** | **Контроль, n=20 Ме [LQ; UQ]** | **Н (2, N=69)** | **р** |
| ЖЕЛ, л лучш | 2,98 [2,35; 3,75] | 3,44 [2,83; 4,26] | 3,85 [3,53; 4,19] | 7,74 | 0,021\* |
| ЖЕЛ, л % | 75,0 [66,0; 86,0] | 89,0 [68,0; 97,0] | 88,0 [79,5; 98,5] | 6,19 | 0,045\* |
| ФЖЕЛ, л лучш | 2,99 [2,67; 3,86] | 3,49 [2,91; 4,53] | 3,88 [3,77; 4,1] | 11,60 | 0,003\* |
| ФЖЕЛ, л % | 83,0 [67,0; 97,0] | 96,5 [83,0; 105] | 96,0 [91,0; 108,0] | 8,35 | 0,015\* |
| ОФВ1, л лучш | 2,46 [2,30; 3,04] | 2,62 [2,02; 3,87] | 3,32 [3,03; 3,70] | 13,98 | <0,001\* |
| ОФВ1, л % | 81,0 [67,0; 99,0] | 94,5 [71,0; 105] | 100,5 [92,5; 112] | 8,52 | 0,014\* |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, % лучш | 85,0 [78,0; 88,0] | 83,5 [81,0; 88,0] | 86,0 [82,5; 88,5] | 1,36 | 0,507 |
| ПОСвд, л/с лучш | 2,02 [1,60; 3,41] | 3,06 [1,95; 4,03] | 3,60 [3,12; 4,43] | 14,39 | <0,001\* |
| МОС75, л/с лучш | 1,39 [1,16; 1,84] | 1,50 [1,12; 2,31] | 2,01 [1,64; 2,70] | 11,65 | 0,003\* |
| МОС75, л/с % | 72,0 [53,0; 89,0] | 71,5 [62,0; 99,0] | 101,0 [84,5; 120] | 9,57 | 0,008\* |
| СОС 25-75, л/с лучш | 2,89 [2,46; 3,37] | 3,38 [2,72; 4,54] | 3,77 [3,42; 4,78] | 9,85 | 0,007\* |

Примечание: \* р - статистически значимые различия при проведении сравнительного анализа с использованием рангового критерия Краскела - Уоллиса (ркрит<0,05).

Таблица 2

Значения уровня значимости (р) по критерию Манна - Уитни при попарном сравнении групп МГ, миопатии, контроль по показателям спирометрии

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **МГ/контроль, р** | **МГ/миопатии, р** | **Миопатии/контроль, р** |
| ЖЕЛ, л лучш | 0,005\* | 0,134 | 0,426 |
| ЖЕЛ, л % | 0,014\* | 0,118 | 0,806 |
| ФЖЕЛ, л лучш | <0,001\* | 0,163 | 0,008 |
| ФЖЕЛ, л % | 0,003\* | 0,113 | 0,534 |
| ОФВ1, л лучш | <0,001\* | 0,298 | 0,119 |
| ОФВ1, л % | 0,002\* | 0,270 | 0,206 |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, % лучш | 0,287 | 0,878 | 0,361 |
| ПОСвд, л/с лучш | <0,001\* | 0,083 | 0,087 |
| МОС75, л/с лучш | <0,001\* | 0,558 | 0,035 |
| МОС75, л/с % | 0,003\* | 0,910 | 0,017\* |
| СОС 25-75, л/с лучш | <0,001\* | 0,197 | 0,206 |

Примечание: \* р - статистически значимые различия при попарном сравнении групп (с поправкой Бонферрони ркрит=0,05/3=0,017).

пациентов с МГ, тем не менее он значимо ниже по сравнению с группой кон­троля (ОФВ1, л лучш, U=101,0, Z=-4,0, р<0,001 и ОФВ1, л %, U=154,0, Z=-3,0, р=0,002), что отражает слабость выдоха у пациентов с МГ за счет слабости экс­пираторных мышц. При этом ОФВ1/ФЖЕЛ, % лучш в пределах нормы, и разли­чия с группой контроля не являются статистически значимыми (U=254, Z=-1,1, р=0,287, при МГ), что указывает на рестриктивный характер изменений. По­казатель ПОСвд при МГ значимо снижен по сравнению с группой контроля (U=114,0, Z=-3,8, р<0,001) и свидетельствует о снижении инспираторных по­токов. Кроме того, выявлено значимое снижение максимальной объемной скорости - МОС75 в группе МГ (U=157, Z=-2,9, р=0,003) и в группе миопатий (U=99,2, Z=-2,3, р=0,017) по сравнению с группой контроля, хотя медиана это­го показателя спирометрии в группе МГ и в группе миопатий была в преде­лах нормы (более 60%). Показатель отражает проходимость периферических дыхательных путей и сигнализирует о наличии экспираторных нарушений ранее, чем снижается ОФВ1, в чем заключается особая ценность данного па­раметра. Значимое снижение СОС 25-75, л/с лучш при МГ по сравнению с кон­тролем (U=142,5, Z=-3,2, р<0,001) отражает ухудшение проходимости мелких дыхательных путей. Попарное сравнение показателей спирометрии в группе МГ/миопатии статистически значимых различий не обнаружило. Несмотря на то, что МГ хорошо поддается медикаментозной коррекции, значимые на­рушения параметров спирометрии указывают на существенные нарушения функции респираторной системы, что часто недооценивается и остается без должного внимания. Попарное сравнение показателей спирометрии в груп­пе миопатии/контроль статистически значимых различий не обнаружило, а практически нормальные показатели спирометрии в группе миопатий, ве­роятно, связаны с низким темпом прогрессирования, а также, возможно, обу­словлены нозологически гетерогенным составом группы.

По мере развития любого заболевания из группы НМЗ происходит во­влечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры с развитием острой или хронической ДН, которая является основной причиной смерти пациентов с НМЗ [1-4]. ДН представляет собой неспособность дыхательной системы обеспечить адекватную доставку кислорода в кровь (оксигенацию) и выведение углекислого газа (вентиляцию) [4]. Одной из существенных про­блем в диагностике ДН при НМЗ является позднее предъявление (либо от­сутствие) жалоб на одышку - одного из основных проявлений неблагополу­чия респираторной системы. Такая ситуация обусловлена как ограничением подвижности пациентов [3] вследствие слабости скелетной мускулатуры, что ведет к снижению потребности в оксигенации и вентиляции, так и ни­велированием жалоб со стороны органов дыхания вследствие более зна­чимых моторных дефектов. С другой стороны, существует еще один фактор, затрудняющий диагностику ДН. Есть работы, доказывающие то, что дыхатель­ные нарушения при НМЗ обусловлены не только слабостью респираторных мышц, поскольку существует дисбаланс между хронической гиперкапнией при НМЗ и тяжестью заболевания [5]. Увеличение эластической нагрузки явля­ется еще одним механизмом развития ДН, которая в сочетании со слабостью дыхательной мускулатуры приводит к развитию частого и поверхностного дыхания, что лежит в основе хронической гиперкапнии [4, 5], которая обыч­но не развивается до тех пор, пока слабость респираторной мускулатуры не станет выраженной [3]. Причина увеличения нагрузки подробно разобрана в работе итальянских ученых Lo Mauro и Aliverti при описании физиологических нарушений, происходящих в дыхательной системе пациентов с мышечными дистрофиями [4]. Так, по мере прогрессирования заболевания эластические свойства легких снижаются, ухудшается их растяжимость, вероятными причи­нами чего могут быть неполное созревание легочной ткани (при врожденных заболеваниях), ателектазы, обусловленные гиповентиляцией, увеличение по­верхностного натяжения альвеол, фиброз вследствие повторных аспираций и паренхиматозных заболеваний легких [4]. Кроме того, характерное при мышечных дистрофиях дыхание низкими объемами воздуха также приводит к снижению растяжимости легких [4], что указывает на необходимость про­ведения регулярных тренировок дыхательных мышц. Кроме снижения эла­стических свойств легких ухудшаются эластические свойства грудной клетки, которая становится более жесткой, причиной чего являются атрофии мышц и остеопороз (от бездействия), внесуставные контрактуры и др. [4]. Ограниче­ние подвижности грудной клетки, поражение дыхательных мышц и снижение физической активности приводят к анкилозу в реберно-позвоночных и гру­дино-реберных суставах, уплотнению сухожилий и связок [4]. Слабость дыха­тельной мускулатуры в сочетании с увеличением нагрузки на респираторную систему ведет к дисбалансу между нарастающей нагрузкой и способностью преодолевать эту нагрузку, что лежит в основе формирования порочного кру­га и ведет к развитию прогрессирующей дыхательной недостаточности [4]. В понимании механизма развития дыхательной недостаточности вследствие мышечного поражения уместно разграничение понятий мышечной слабости и утомляемости. Первое определяется как неспособность создавать адекват­ные уровни давления и объема, тогда как утомляемость дыхательных мышц характеризуется их неспособностью удерживать заданное давление [4]. Таким образом, дыхательная недостаточность при НМЗ формируется вследствие ос­лабления мышц, вплоть до невозможности выдерживать нагрузку даже при спокойном дыхании, а также за счет увеличения нагрузки, которая превышает функциональные возможности мышц [4]. Данные особенности следует учиты­вать при планировании помощи пациентам с НМЗ.

Заподозрить наличие дыхательных нарушений при НМЗ можно, имея определенную настороженность при проведении прицельного расспроса и осмотра пациента. Поскольку расстройства дыхания дебютируют во время ночного сна (уязвимость этого периода связана с тем, что ночью осуществля­ется иннервация только основой дыхательной мышцы - диафрагмы), жалобы неспецифичны и связаны с нарушением качества и продолжительности сна: беспокойный и неосвежающий сон, яркие сновидения, дневная сонливость, снижение концентрации внимания, ухудшение настроения, утренние голов­ные боли [3]. К клиническим признакам относятся учащенное поверхностное дыхание, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, снижение экскурсии грудной клетки, ослабление кашлевого толчка, абдоминальный па­радокс (движение живота внутрь при вдохе характерно для диафрагмальной слабости) и грудной парадокс (спадение грудной клетки, обусловленное опу­щением диафрагмы на вдохе, характерно для слабости межреберных мышц при сохраненной функции диафрагмы) [3].

Для подтверждения, уточнения характера, а также оценки динамики со­стояния респираторной системы при НМЗ существует достаточно большое количество лабораторно-инструментальных методов диагностики. Каждый из этих методов имеет строгое назначение и определенную чувствительность в зависимости от целей. Известно, что при НМЗ снижается ЖЕЛ и общая ем­кость легких, однако данные параметры нечувствительны, поскольку могут сохраняться в пределах нормы при наличии нарушений функции легких, вы­явленных при проведении других исследований [6]. Тем не менее спироме­трия является важным инструментом исследования объемных и скоростных показателей дыхательной системы, незаменим при прогнозировании тяжести состояния и мониторинга функции легких, особенно у более тяжелых пациен­тов [6]. Кроме того, определенные показатели спирометрии являются крите­риями для инициации аппаратной респираторной поддержки и проведения гастростомии. Рекомендации Американского торакального общества вклю­чают исследование параметров спирометрии и газового состава крови при оценке ДН [7].

Изучение таких показателей, как ОФВ1 и ФЖЕЛ, особенно важно 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]. В нашем исследовании было получено значимое снижение ФЖЕЛ, л лучш (U, p<0,001), ФЖЕЛ, л % (U, p=0,003) и ОФВ1, л лучш (U, p<0,001), ОФВ1, л % (U, p=0,002) при НМЗ (у пациентов с пораже­нием на уровне синапса - группа МГ) в сравнении с группой контроля. ОФВ1 уменьшается пропорционально ФЖЕЛ. Поэтому соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ обычно остается в пределах нормы (80-100%) или даже может быть высоким.

Эта совокупность результатов спирометрии определяется как рестриктивный тип дыхательных нарушений [8] и сопоставима с результатами нашего иссле­дования (ОФВ1/ФЖЕЛ, % лучш = 85,0 [78,0; 88,0]% у пациентов с МГ). В отличие от ФЖЕЛ, при измерении ЖЕЛ не требуется усилия, что ценно при наличии слабости мимической мускулатуры. ЖЕЛ следует измерять у всех пациентов с НМЗ в рамках скрининговой оценки [8]. Этот показатель особенно полезен при мониторинге прогрессирования заболевания [9]. Например, при МГ по­ражение дыхательных мышц наблюдается только у 1-4% пациентов на ранних стадиях заболевания, а на более поздних сроках выявляется у 60-80% пациен­тов [10]. Кроме того, снижение ЖЕЛ на 25% и более при выполнении спироме­трии лежа по сравнению с вертикальным положением позволяет определить, существует ли диафрагмальная слабость [9].

**Заключение**

Спирометрия является важным, высокоинформативным и доступным ме­тодом диагностики и мониторинга состояния респираторной системы, без которого невозможна организация качественной и своевременной респира­торной поддержки пациентам с НМЗ.

**Литература**

1. Dubowitz, V. Chaos in the classification of SMA: a possible resolution / V. Dubowitz // Neuromuscul Disord. - 1995. - Vol. 5. - P. 3-5. - doi: 10.1016/0960- 8966(94)00075-K.
2. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy / C. Ioos [et al.] // Chest. - 2004. - Vol. 126. - P. 831-837. - doi: 10.1378 / Chess.126.3.831.
3. Bourke, S. Respiratory involvement in neuromuscular disease / S. Bourke // Clin Med (Lond). - 2014. -Vol. 14, iss.1. - P. 72-75. - doi: 10.7861/clinmedicine.14-1-72.
4. Mauro, A. Physiology of respiratory disturbances in muscular dystrophies / A. Mauro, A. Aliverti // Breathe (Sheff). - 2016. - Vol. 12, iss. 4. - P. 318-327. - doi: 10.1183/20734735.012716.
5. Mechanism of CO(2) retention in patients with neuromuscular disease / G. Misuri [et al.] // Chest. - 2000. - Vol. 117, iss. 2. - P. 447-453. - doi: 10.1378/ chest.117.2.447.
6. Paschoal, I. 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. - doi: 10.1590 / s1806-37132007000100016.
7. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing // Am J Respir Crit Care Med. - 2002. - Vol. 166, iss. 4. - P. 518-624. - doi: 10.1164/rccm.166.4.518.
8. Chiang, J. Respiratory Diagnostic Tools in Neuromuscular Disease / J. Chiang, K. Mehta, R. Amin // Children. - 2018. - Vol. 5. - P. 78. - doi:10.3390/ children5060078.
9. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders / C. Dohna-Schwake [et al.] // Neuromuscul. Disord. - 2006. - Vol. 16. - P. 325­328. - doi: 10.1016 / j.nmd.2006.02.003.
10. 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. - doi: 10.1016/ s1579-2129(06)60449-7.

УДК [616.831-005:616-031.12]:616-009.8

Лихачев С.А.1, Сидорович Э.К.2, Павловская Т.С.1, Астапенко А.В.1, Еленская С.В.3 1 Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

1. Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
2. Республиканский госпиталь департамента финансов и тыла Министерства внутренних дел Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Likhachev S.1, Sidorovich E.2, Pavlovskaya T.1, Astapenko A.1, Yelenskaya S.3

1. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
2. Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus
3. Republican Hospital Department of Finance and Logistics of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Особенности поддержания вертикальной позы у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения в зависимости от состояния когнитивных функций

Vertical Posture Maintenance Features in the Patients with Chronic Cerebral Circulation Insufficiency Depending on Cognitive Functions State

Резюме

Проведен анализ состояния функции поддержания вертикальной позы у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I и II степени с наличием (n=128) и без признаков (n=42) хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), а также группы контроля (n=40) при помощи шкалы оценки двигатель­ной активности М. Tinetti, теста устойчивости на одной ноге и компьютерного стабилоанализатора «Стабилан - 01-2», в том числе с учетом состояния когни­тивных функций (КФ).

Установлена неинформативность шкалы М. Tinetti в диагностике нарушений равновесия на ранних стадиях ХНМК при АГ. Показана возможность приме­нения теста устойчивости на одной ноге для предварительной оценки посту­ральной устойчивости и определения показаний к проведению стабиломе- трического исследования у данной категории пациентов. Выявлено, что уже на ранних стадиях формирования ХНМК у лиц с АГ имеется нарушение функ­ции поддержания вертикальной позы, причем оно характерно для пациентов с различными подтипами легкого когнитивного расстройства (ЛКР), что может свидетельствовать об общих патогенетических механизмах формирования когнитивного и двигательного дефицита.

**Ключевые слова:** хроническое нарушение мозгового кровообращения, ког­нитивные функции, поддержание вертикальной позы, тест устойчивости на одной ноге, стабилометрия.

Abstract

Feature analysis of maintaining of vertical position in patients with arterial hypertension I and II degree with (n=128) or without (n=42) symptoms of chronic cerebral circulation insufficiency and control group (n=40) according to Tinetti balance and gait test, One-leg standing time, computer stabilizer «Stabilan - 01-2» was carried out including taking into account the cognitive functions state.

The lack of information on the M. Tinetti scale in the diagnosis of postural instability in the early stages of chronic cerebral circulation insufficiency in arterial hypertension was shown. The opportunity of using of One-leg standing time for preliminary assessment of postural stability and determination of indications for using a stabilometry was discovered. It has been established that patients with arterial hypertension in the early stages of the chronic cerebral circulation insufficiency characterized by of worsening function of vertical posture maintenance.

It was revealed that person with hypertension already at the early stages of chronic cerebral circulation insufficiency have a violation of the function of maintaining a vertical posture, and it is characteristic of patients with various subtypes of mild cognitive impairment, which may indicate a common pathogenetic mechanisms for the formation of cognitive and motor deficits.

**Keywords:** chronic cerebral circulation insufficiency, cognitive functions, vertical posture maintenance, one-leg standing time, stabilometry.

Введение

Когнитивные и эмоционально-аффективные расстройства являются наи­более частыми и ранними проявлениями вовлечения в патологический про­цесс головного мозга у пациентов с ХНМК при АГ [1, 2]. Важными «некогни­тивными» симптомами ХНМК также являются двигательные нарушения. В за­рубежной литературе все больше внимания уделяется парадигме «моторно­когнитивных взаимодействий» (motor-cognitive interactions), согласно кото­рой развитие когнитивных (КР) и двигательных расстройств взаимосвязано в связи с наличием общих патогенетических механизмов их формирования [3].

Согласно результатам метаанализа (2017 г.), имеется достоверная связь между наличием у пациента ЛКР и снижением скорости походки, а также нару­шением постуральной функции по данным стабилометрии [4]. Однако иссле­дования, включенные в метаанализ, проводились с участием лиц старших воз­растных групп (70 лет и более), а сведения о характере нарушений функции поддержания равновесия у более молодых пациентов с цереброваскулярной патологией немногочисленны. У лиц пожилого возраста, имеющих ЛКР, риск падений увеличивается в 2 раза, а вероятность получения серьезных травм возрастает на 40% по сравнению с пациентами с нормальным состоянием КФ. Параллелизм нарастания когнитивного и двигательного дефицита подтверж­дает общность анатомо-физиологического субстрата когнитивных и двига­тельных расстройств у пациентов с ХНМК [5-7].

Нарушения функции поддержания равновесия различной степени вы­раженности являются характерными клиническими проявлениями ХНМК и обнаруживаются практически у 70% пациентов. В случае отсутствия своевре­менной диагностики они прогрессируют, что клинически проявляется нару­шением темпа и ритма движений, развитием лобной апраксии, выраженной неустойчивости, склонности к частым падениям и невозможности самостоя­тельного передвижения пациентов на развернутой стадии заболевания [8, 9].

Нарушение постуральной функции у лиц с ХНМК при АГ возникает в ре­зультате хронической церебральной гипоперфузии, приводящей к повреж­дению проводящих путей и нейронных кругов, разобщению лобных долей, а также задних отделов теменной коры с базальными ганглиями, структурами среднего мозга и мозжечком, т. е. вследствие ослабления процессов интегра­ции и координации в работе сенсорных, экстрапирамидных, мозжечковых и корковых систем [8, 10, 11].

В клинической практике оценка статолокомоторной системы часто осу­ществляется при помощи простых в выполнении, не требующих больших временных затрат и специальной аппаратуры диагностических проб, шкал и тестов. В то же время все более широкое применение для выявления наруше­ний постуральной функции на начальной стадии их формирования находят стабилометрические методы исследования. Статическая стабилометрия по­зволяет измерить колебательный процесс центра давления вертикально сто­ящего человека, неизбежно возникающий во время произвольного поддер­жания им вертикальной позы [11, 12]. Диагностика нарушений постуральной функции при помощи инструментальных методик позволяет своевременно выявить и количественно оценить поломки данной сложной сенсомоторной системы, а также предупредить развитие явных двигательных расстройств.

В ходе проведенных ранее исследований у пациентов с ХНМК определе­ны критерии диагностики постуральных нарушений с учетом ведущего кли­нического неврологического синдрома, установлена их связь с наличием КР, а также изучена динамика показателей статического баланса после медика­ментозной терапии [13-15]. В то же время особую актуальность приобретает выявление субклинических нарушений постуральной функции в отсутствие очерченных неврологических синдромов. Несмотря на большое количество исследований, посвященных оценке функции поддержания равновесия у па­циентов с ХНМК, данные о состоянии статического баланса у лиц с различны­ми подтипами ЛКР ограничены.

**Цель исследования**

Изучить особенности поддержания вертикальной позы у пациентов с I ста­дией ХНМК при АГ с учетом состояния КФ.

**Материалы и методы**

Обследовано 170 пациентов с АГ I (n=81) и II степени (n=89), из них 22,4% (n=38) не получали антигипертензивную терапию, 30,6% (n=52) получали ее нерегулярно, 47,0% (n=80) не достигали целевых показателей артериального давления на фоне проводимого лечения.

С учетом классификации Шмидта Е.В. и Максудова Г.А. [16], а также крите­риев, предложенных в клинических рекомендациях Всероссийского обще­ства неврологов [17], среди лиц с АГ выделяли подгруппы пациентов с нали­чием ХНМК I стадии и без признаков ХНМК.

Группу пациентов с ХНМК составили 128 лиц (54 мужчины и 74 женщины в возрасте 57,0 [51,0; 63,0] года), группу с АГ без признаков ХНМК - 42 пациента (19 мужчин и 23 женщины в возрасте 55,0 [45,0; 63,0] года). В группу контроля вошли 40 нормотензивных лиц (16 мужчин и 24 женщины в возрасте 54,5 [48,0; 58,0] года) без признаков ХНМК. Достоверных различий по возрасту, полу и уровню образования между данными группами обнаружено не было (р>0,05).

Из исследования исключались пациенты с верифицированной симптома­тической АГ, стенозирующим атеросклерозом экстракраниальных артерий, фибрилляцией предсердий и другими нарушениями сердечного ритма, сахар­ным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной сте­нокардией, инфарктом миокарда, почечной и печеночной недостаточностью, черепно-мозговой травмой, нейродегенеративными заболеваниями, психи­ческими расстройствами и заболеваниями центральной нервной системы другого генеза в анамнезе. В исследовании не принимали участие пациенты с поражением исполнительного звена статолокомоторной системы: ортопеди­ческой патологией, парезами конечностей и признаками поражения перифе­рической нервной системы.

Тестирование общей когнитивной способности осуществлялось при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE, Folstein M., 1975) [18], Монреальской шкалы оценки КФ (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [19], Карты экспресс-оценки КФ (Карты, инструкция Министерство здравоохранения Республики Беларусь 085-0612) [20]. Углубленная оценка результатов нейропсихологического тестирования заключалась в анализе состояния основных когнитивных доменов с примене­нием валидизированных методик в структуре Карты, в результате чего были выделены подгруппы пациентов с мультидоменным неамнестическим ЛКР и однодоменным неамнестическим нейродинамическим ЛКР.

Диагностика ЛКР сосудистого генеза осуществлялась с учетом критериев, предложенных Petersen R.C. [21], а также критериев диагностики КР сосудисто­го генеза Американской кардиологической ассоциации / Американской ассо­циации инсульта [22] и Международного общества сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств [23].

Клиническая оценка состояния равновесия и ходьбы выполнялась с при­менением шкалы оценки двигательной активности М. Tinetti (Tinetti Balance and Gait Test) [24]. Также для исследования равновесия использовался тест «устойчивости на одной ноге» (One-leg standing time), при проведении ко­торого обследуемый, скрестив руки на груди, становился на одну ногу (без обуви) при этом ноги не касались друг друга. Фиксировалось время, в течение которого пациент мог удерживать равновесие (до 60 секунд). Отсчет време­ни прекращался, когда опорная нога перемещалась по полу, поднятая нога касалась пола, ноги соприкасались или испытуемый дотрагивался рукой до любой поверхности [25, 26]. Тест выполнялся дважды, учитывался лучший из 2 результатов.

Оценка состояния постуральной функции осуществлялась при помощи классического теста Ромберга с использованием компьютерного стабилоана- лизатора («Стабилан - 01-2», ОАО «Ритм», РФ). Испытуемый устанавливался на платформу в вертикальном положении, стопы располагались в соответствии с координатной сеткой на верхней части платформы, руки свободно распо­лагались вдоль туловища. Во время исследования из колонок раздавались звуковые сигналы по типу удара в барабан, задача пациента состояла в под­счете количества ударов. Тестирование проводилось в режимах с открытыми и закрытыми глазами. Для оценки функции поддержания вертикальной позы анализировался ряд показателей: средний разброс центра давления (СРЦД), средняя скорость перемещения центра давления (ССПЦД), площадь довери­тельного эллипса (ПДЭ), качество функции равновесия (КФР).

Полученные данные анализировались при помощи параметрических и непараметрических методов. Нормальность распределения оценивалась с использованием критерия Колмогорова - Смирнова. В случае распределения признака, отличного от нормального, данные представляли в виде медианы значений и нижнего (25 процентиль) и верхнего (75 процентиль) квартилей: Ме [LQ; UQ]. Для проведения сравнительного анализа количественных при­знаков в трех независимых группах использовали критерий Краскела - Уолли­са (Kruskal - Wallis test, H-критерий).

**Результаты и обсуждение**

При анализе данных, полученных с применением клинической шкалы оценки ходьбы и равновесия Tinetti, значимых различий между группами па­циентов с наличием и без признаков ХНМК, а также лицами из группы кон­троля выявлено не было (p>0,05). Во всех группах сравнения суммарный балл общей двигательной активности и устойчивости был максимальным и соот­ветствовал норме (табл. 1).

О нарушении функции поддержания вертикальной позы у пациентов с ХНМК свидетельствовало достоверное уменьшение времени устойчивости на одной ноге по сравнению с лицами без признаков ХНМК при АГ, а также груп­пой контроля (табл. 1).

Таблица 1

Показатели клинической шкалы оценки ходьбы и равновесия Tinetti, а также теста устойчивости на одной ноге у пациентов с АГ в зависимости от наличия признаков ХНМК и в группе контроля, Me [LQ; UQ]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Группы пациентов** | | | **Kruskal - Wallis test, H, p** |
| **Пациенты с АГ (n=170)** | | **Контроль (n=40)** |
| **с ХНМК (n=128)** | **без ХНМК (n=42)** |
| **1** | **2** | **3** |
| Шкала Tinetti, баллы | 28,0 [28,0; 28,0] | 28,0 [28,0; 28,0] | 28,0 [28,0; 28,0] | H=0  р=1,0 |
| Время устойчивости на одной ноге, сек. | 42,0 [34,0; 51,0] | 48,5 [39,0; 60,0] | 51,0 [42,5; 60,0] | H=16,1 р=0,00031 |

Примечания: статистическая значимость различий показателей в строках (обозначены надстрочными цифрами) при попарном сравнении между подгруппами пациентов с АГ с наличием ХНМК (1), без ХНМК (2) и группой контроля (3): 1z=3,59, р1-3=0,001; z=2,54, р1-2=0,033.

Следует отметить, что японские исследователи рассматривают неспособ­ность устоять на одной ноге с открытыми глазами более 20 секунд в качестве клинического маркера КР [27].

Оценка результатов теста устойчивости на одной ноге у лиц с АГ в зависи­мости от состояния КФ позволила обнаружить достоверные различия между пациентами с мультидоменным неамнестическим ЛКР и лицами с однодомен­ным неамнестическим ЛКР, а также пациентами без КР. Значимых различий в результатах выполнения данного теста между лицами с однодоменным неам­нестическим ЛКР и пациентами без КР выявлено не было (p>0,05) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели теста устойчивости на одной ноге у пациентов с АГ в зависимости от состояния КФ, Me [LQ; UQ]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Пациенты с АГ (n=170)** | | | **Kruskal - Wallis test H, p** |
| **Пациенты с ХНМК (n=128)** | | **Пациен­ты без КР**  **(n=42)** |
| **с мультидомен­ным преимуще­ственно неамне­стическим ЛКР (n=67)** | **с однодоменным неамнестиче­ским нейроди- намическим ЛКР (n=61)** |
| **1** | **2** | **3** |
| Время устойчивости на одной ноге, сек. | 38,0 [20,0; 50,0] | 45,0 [39,0; 52,0] | 48,5 [39,0; 60,0] | H=14,5 р=0,00071 |

Примечания: статистическая значимость различий показателей в строках (обозначены надстрочными цифрами) при попарном сравнении между подгруппами пациентов с мультидоменным преимущественно неамнестическим ЛКР (1), однодоменным неамнестическим нейродинамическим ЛКР (2), пациентов с АГ без КР (3): 1 z=3,51, р1-3=0,001; z=2,79, р1—2=0,015.

Субклиническое нарушение постуральной устойчивости на I стадии ХНМК у пациентов с АГ подтверждалось результатами статической стабилометрии, о чем свидетельствовали достоверно более высокие значения среднего раз­броса колебаний центра давления, средней скорости перемещения центра давления, площади доверительного эллипса, а также значимое снижение ка­чества функции равновесия при проведении теста Ромберга с открытыми и за­крытыми глазами по сравнению с лицами с АГ без признаков ХНМК и группой контроля (табл. 3).

Выявленные у данной категории пациентов изменения свидетельствова­ли о колебаниях центра давления с большей скоростью и амплитудой, уве­личении рабочей площади опоры, уменьшении постуральной устойчивости в обеих плоскостях, а также активизации работы мышечной системы в качестве компенсаторного механизма поддержания равновесия. При своевременнойкомпенсации отклонений тела от вертикали скорость движения центра дав­ления минимальна. Увеличение амплитуды колебаний центра давления у па­циентов с ХНМК могли быть обусловлены возникновением центральных нару­шений в системе поддержания равновесия, что сопровождалось реализацией механизмов его поддержания с запозданием.

Достоверных различий в показателях статической стабилометрии между пациентами с АГ без признаков ХНМК и группой контроля выявлено не было (р>0,05) (табл. 3).

Таблица 3

Результаты статической стабилометрии при проведении теста Ромберга

с открытыми и закрытыми глазами у пациентов с АГ в зависимости от наличия признаков ХНМК и в группе контроля, Me [LQ; UQ]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели статической стабиломе- трии** | **Группы пациентов** | | | **Kruskal - Wallis test, H, p** |
| **Пациенты с АГ (n=170)** | | **Контроль (n=40)** |
| **с ХНМК (n=128)** | **без ХНМК (n=42)** |
| **1** | **2** | **3** |
| КФР откр., % | 74,8 [68,4; 83,5] | 85,2 [71,5; 90,4] | 85,9 [81,4; 90,3] | Н=31,4, р<0,00011 |
| КФР закр., % | 55,9 [46,4; 74,4] | 75,7 [55,6; 86,8] | 77,2 [67,9; 82,3] | H=27,4, р<0,00012 |
| ПДЭ откр., мм2 | 148,3  [101,3; 225,5] | 98,5 [68,4; 167,8] | 98,6 [70,6; 126,9] | H=25,7, р<0,00013 |
| ПДЭ закр., мм2 | 215,9 [142,8; 372,4] | 135,6  [70,4; 277,8] | 146,1  [109,6; 193,8] | H=22,4, р<0,00014 |
| СРЦД откр., мм | 4,4 [3,6; 5,3] | 3,8 [2,9; 4,5] | 3,7 [3,0; 4,3] | H=19,1, р=0,00015 |
| СРЦД закр., мм | 5,3 [4,5; 6,9] | 4,7 [3,0; 6,1] | 4,3 [3,3; 5,0] | H=22,8, р=0,0036 |
| ССПЦД откр., мм/с | 11,2  [9,1; 12,8] | 8,5 [6,3; 11,9] | 8,2 [6,8; 9,3] | H=36,8, р<0,00017 |
| ССПЦД закр., мм/с | 12,4  [8,6; 15,2] | 12,4  [7,3; 16,1] | 10,7  [9,1; 12,9] | H=31,7, р<0,00018 |

Примечания: откр. и закр. - режимы ТР с открытыми и закрытыми глазами. Статистическая значимость

различий показателей в строках (обозначены надстрочными цифрами) при попарном сравнении между подгруппами пациентов с АГ с наличием ХНМК (1), без ХНМК (2) и группой контроля (3):

1 z=5,06, р1-3<0,0001; z=3,56, р1-2=0,001 5 z=3,69, р1-3=0,0007; z=3,17, р1-2=0,005

2 z=4,55, р1-3=0,00002; z=3,61, р1-2=0,001 6 z=4,39, р1-3=0,00003; z=2,87, р1-2=0,012

3 z=4,37, р1-3=0,00004; z=3,55, р1-2=0,001 7 z=5,41, р1-3<0,0001; z=3,99, р1-2=0,0002

4 z=3,97, р1-3=0,0002; z=3,46, р1-2=0,002 8 z=4,79, р1-3<0,0001; z=4,02, р1-2=0,0002

При оценке результатов стабилометрического исследования у лиц с АГ в зависимости от состояния КФ обнаружено значимое ухудшении функции под­держания вертикальной позы как у пациентов с мультидоменным преимуще­ственно неамнестическим ЛКР, так и у лиц с однодоменным неамнестическим ЛКР, о чем свидетельствовали достоверное увеличение среднего разброса ко­лебаний центра давления, средней скорости перемещения центра давления,

Таблица 4

Результаты статической стабилометрии при проведении теста Ромберга

с открытыми и закрытыми глазами у пациентов с АГ в зависимости от состояния КФ, Me [LQ; UQ]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели статической стабиломе- трии** | **Пациенты с АГ (n=170)** | | | **Kruskal - Wallis test, H, p** |
| **Пациенты с ХНМК (n=128)** | | **Пациенты без КР (n=42)** |
| **с мультидоменным преимущественно неамнестическим ЛКР (n=67)** | **с однодоменным неамнестич. нейродинамич. ЛКР (n=61)** |
| **1** | **2** | **3** |
| КФР откр., % | 73,6 [68,4; 82,4] | 77,1 [69,7; 84,4] | 85,2 [71,5; 90,4] | Н=11,6, р=0,0031 |
| КФР закр., % | 54,7 [46,4; 75,1] | 60,4 [47,3; 72,9] | 75,7 [55,6; 86,8] | H=12,2, р=0,00222 |
| ПДЭ откр., мм2 | 144,6 [103,8; 232,8] | 151,7  [100,4; 196,1] | 98,5 [68,4; 167,8] | H=11,9, р=0,00263 |
| ПДЭ закр., мм2 | 207,1  [160,50; 391,10] | 217,5 [141,7; 374,1] | 135,6  [70,4; 277,8] | H=11,3, р=0,00364 |
| СРЦД откр., мм | 4,4 [3,7; 5,4] | 4,6 [3,6; 5,1] | 3,8 [2,9; 4,5] | H=9,7, р=0,00775 |
| СРЦД закр., мм | 5,2 [4,5; 6,8] | 5,3 [4,5; 7,1] | 4,7 [3,0; 6,1] | H=7,7, р=0,0216 |
| ССПЦД откр., мм/с | 11,4  [9,4; 13,0] | 10,9  [8,9; 12,5] | 8,5 [6,3;11,9] | H=14,6, р=0,00077 |
| ССПЦД закр., мм/с | 17,1  [11,7; 19,3] | 15,5  [12,2; 19,4] | 12,4  [7,3; 16,1] | H=15,4, р=0,00048 |

Примечания: откр. и закр. - режимы ТР с открытыми и закрытыми глазами. Статистическая значимость различий показателей в строках (обозначены надстрочными цифрами) при попарном сравнении

между подгруппами пациентов с ХНМК с мультидоменным преимущественно неамнестическим ЛКР (1), однодоменным неамнестическим нейродинамическим ЛКР (2), пациентов с АГ без КР (3):

1. z=3,29, р1-3=0,003; z=2,69, р2-3=0,022
2. z=3,37, р1-3=0,002; z=2,79, р2-3=0,016
3. z=3,31, р1-3=0,003; z=2,77, р2-3=0,017
4. z=3,21, р1-3=0,004; z=2,72, р2-3=0,002
5. z=3,01, р1-3=0,008; z=2,47, р2-3=0,04
6. z=2,54, р1-3=0,033; z=2,42, р2-3=0,047
7. z=3,73, р1-3=0,0006; z=2,91, р2-3=0,011
8. z=3,79, р1-3=0,0004; z=3,1, р2-3=0,006 площади доверительного эллипса, а также снижение качества функции равно­весия при выполнении теста Ромберга с открытыми и закрытыми глазами по сравнению с лицами с АГ без КР (табл. 4).

Таким образом, проведение статической стабилометрии позволило вы­явить и объективизировать скрытый дефект постуральной функции у пациен­тов с различными подтипами ЛКР.

Достоверных различий в показателях статической стабилометрии между подгруппами пациентов с мультидоменным и однодоменным неамнестиче­ским ЛКР обнаружено не было (р>0,05) (табл. 4).

**Заключение**

Применение шкалы оценки двигательной активности Tinetti для выявле­ния нарушений равновесия и ходьбы на I стадии ХНМК у пациентов с АГ не­целесообразно в связи ее недостаточной чувствительностью у данной кате­гории лиц.

Тест устойчивости на одной ноге может быть использован для клинической оценки постуральной функции в общеврачебной практике, а также с целью определения показаний для проведения стабилометрического исследования.

На ранней стадии формирования ХНМК у пациентов с АГ, не имеющих кли­нически значимых двигательных расстройств, определяемых при общепри­нятом неврологическом осмотре, имеются нарушения функции поддержания вертикальной позы по данным статической стабилометрии, которые могут быть обусловлены нарушением «командного» звена планирования и про­граммирования постурального контроля в результате «разобщения» корково­подкорковых связей фронтальных отделов головного мозга с нижележащими структурами.

Нарушение постуральной функции характерно как для пациентов с муль­тидоменным, так и однодоменным неамнестическим ЛКР, но не характерно для лиц с АГ без когнитивного дефицита. Выявленные нарушения функции поддержания вертикальной позы у лиц с ХНМК при АГ с различными под­типами ЛКР могут указывать на патогенетическую общность механизмов их формирования вследствие вовлечения в патологический процесс сходных анатомо-функциональных структур головного мозга.

**Литература**

1. Парфенов, В. А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2019. - Т. 11, прил. 3. - С. 61-67.
2. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга (обзор литературы) / Н. Н. Усова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. - 2014. - № 4. - С. 34-39.
3. Consensus on shared measures of mobility and cognition: from the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA) / M. Montero-Odasso [et al.] // J. of Gerontology. Ser. A, Biol. Sciences a. Med. Sciences. - 2019. - Vol. 74, № 6. - P. 897-909.
4. The impact of mild cognitive impairment on gait and balance: a systematic review and meta-analysis of studies using instrumented assessment / L. Bahureksa [et al.] // Gerontology. - 2017. - Vol. 63, № 1. - P. 67-83.
5. Cieslik, B. Postural stability in the cognitively impaired elderly: a systematic review of the literature / B. Cieslik, L. Jaworska, J. Szczepanska-Gierach // Dementia. - 2019. - Vol. 18, № 1. - P. 178-189.
6. Review of gait, cognition, and fall risks with implications for fall prevention in older adults with dementia / W. Zhang [et al.] // Dementia a. Geriatric Cognitive Disorders. - 2019. - Vol. 48, № 1-2. - P. 17-29.
7. The impact of mild cognitive impairment on gait and balance: a systematic review and meta-analysis of studies using instrumented assessment / L. Bahureksa [et al.] // Gerontology. - 2017. - Vol. 63, № 1. - P. 67-83.
8. Вахнина, Н. В. Нарушения походки и постуральной устойчивости при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. В. Вахнина, В. В. Захаров // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2017. - Т. 117, № 1. - С. 78-84.
9. Брыжахина, В. Г. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1 / В. Г. Брыжахина, И. В. Дамулин, Н. Н. Яхно // Неврол. журн. - 2004. - Т. 9, № 2. - С. 11-16.
10. Антоненко, Л. М. Связь когнитивной дисфункции и нарушения равновесия / Л. М. Антоненко // Эффектив. фармакотерапия. - 2017. - № 38. - С. 50-57.
11. Комлева, М. И. Координаторные и постуральные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: семиотика, возможности компенсации и двигательной реабилитации / М. И. Комлева // Сиб. мед. обозрение. - 2008. - № 6. - С. 8-14.
12. Современные алгоритмы стабилометрической диагностики постуральных нарушений в клинической практике / В. И. Доценко [и др.] // Мед. совет. - 2017. - № 8. - С. 116-122.
13. Афанасьева, Е. В. Клинико-диагностические аспекты оценки состояния равновесия при начальных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии : автореф. дис канд. мед. наук : 14.00.13 / Е. В. Афанасьева ; Краснояр. гос.

мед. акад. - Иркутск, 2004. - 26 с.

1. Пашков, О. В. Ранняя диагностика дисциркуляторной энцефалопатии на основе стабилометрическихпоказателей :автореф.дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / О. В. Пашков ; Оренб. гос. мед. акад. - Оренбург, 2007. - 22 с.
2. Сидорович, Э. К. Применение статической и динамической стабилографии для раннего выявления нарушений поддержания вертикальной позы у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза / Э. К. Сидорович, С. А. Лихачев, Н. Н. Клишевская // Неврол. вестн. - 2014. - Т. 46, № 3. - С. 16-21.
3. Шмидт, Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 1985. - Т. 85, № 9. - С. 1281-1288.
4. Неврология : нац. рук. / Г. Н. Авакян [и др.] ; гл. ред.: Е. И. Гусев [и др.]. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1035 с.
5. Folstein, M. F. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // J. of Psychiatric Research. - 1975. - Vol. 12, № 3. - P. 189-198.
6. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine [et al.] // J. of the Amer. Geriatrics Soc. - 2005. - Vol. 53, № 4. - P. 695-699.
7. Метод оценки нарушений когнитивных функций в ранней диагностике сосудистой деменции : инструкция по применению № 085-0612 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.09.2012 / Э. К. Сидорович, М. Н. Дымковская, С. А. Лихачев, О. А. Скугаревский, С. А. Игумнов, В. Г. Объедков, В. В. Кот, Н. А. Наумовская, М. А. Щуревич. - Минск, 2012. - 13 с.
8. Petersen, R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity / R. C. Petersen // J. of Internal Medicine. - 2004. - Vol. 256, № 3. - Р. 183-194.
9. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P. B. Gorelick [et al.] // Stroke. - 2011. - Vol. 42, № 9. - P. 2672-2713.
10. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement / P. Sachdev [et al.] // Alzheimer Disease a. Assoc. Disorders. - 2014. - Vol. 28, № 3. - P. 206-218.
11. Tinetti, M. E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients / M. E. Tinetti // J. of the Amer. Geriatrics Soc. - 1986. - Vol. 34, № 2. - P. 119-126.
12. Замерград, М. В. Алгоритм обследования и принципы лечения пожилых больных с жалобами на головокружение / М. В. Замерград // Мед. совет. - 2016. - № 8. - С. 50-53.
13. One-leg standing test for elderly populations / T. Michikawa [et al.] // J. of Orthopaedic Science. - 2009. - Vol. 14, № 5. - P. 675-685.
14. Anderson, P. Poor balance tied to small-vessel disease, cognitive decline [Electronic resource] / P. Anderson // Medscape. - Mode of access: <https://www>. medscape.com/viewarticle/836870. - Date of access: 27.01.2021

УДК 616-005.8

Левшук О.Н., Куликова С.Л., Талабаев М.В., Миронец Е.В., Лихачев С.А. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Levshuk O., Kulikova S., Talabaev M., Mironets Y., Likhachev S.

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

Болезнь мойя-мойя: обзор литературы и описание клинического случая

Moya-Moya Disease:

Literature Review and Clinical Case Description

Резюме

Болезнь мойя-мойя относится к идиопатическим хроническим церебро­васкулярным заболеваниям и характеризуется прогрессирующим двусто­ронним стено-окклюзирующим поражением дистальных частей внутренних сонных (ВСА) и/или проксимальных частей средних (СМА), передних (ПМА) и реже задних мозговых артерий (ЗМА) в сочетании с компенсаторным разви­тием базальной сети коллатералей, представленной гипертрофированными лентикулостриарными и таламоперфорирующими артериями, что приводит к появлению характерного ангиографического признака - контрастированию сети сосудов, напоминающей облачко дыма, или туман (на японском языке - мойя-мойя). В статье представлено собственное клиническое наблюдение пациента детского возраста с болезнью мойя-мойя, послужившей причиной множественных инфарктов мозга (ИМ) в различных сосудистых бассейнах головного мозга. Рассмотрены клинические особенности, прогноз и лечение заболевания. В настоящее время не существует эффективного медикамен­тозного лечения для купирования или снижения скорости прогрессии забо­левания, поэтому консервативная терапия имеет вспомогательный характер, а основным методом лечения признана хирургическая реваскуляризация го­ловного мозга. Цель хирургического лечения заключается в создании новых путей экстра-интракраниального кровообращения для снижения риска ише­мических и геморрагических поражений. В рассматриваемом нами клиниче­ском примере ребенку было проведено оперативное лечение - энцефалоду- роангиосинангиоз с двух сторон. Катамнез наблюдения составил 6,5 года - повторные эпизоды нарушения мозгового кровообращения не повторялись, что подтверждает эффективность хирургического метода лечения при дан­ном заболевании.

**Ключевые слова:** болезнь мойя-мойя, инфаркт мозга, дети.

Abstract

Moya-moya disease is an idiopathic chronic cerebrovascular disease characterized by progressive bilateral steno-occlusive lesions of the distal parts of the internal carotid (ICA) and/or proximal parts of the middle (MCA), anterior (АСА) and, less often, posterior cerebral arteries (PCA), in combination with compensatory development of the basal network of collaterals, represented by hypertrophied lenticulostriate and thalamoperforating arteries which leads to the appearance of a characteristic angiographic sign - contrasting a network of vessels, resembling a cloud of smoke, or fog (in Japanese - moya-moya). The article presents the personal clinical observation of a pediatric patient with moya-moya disease, which caused multiple cerebral infarctions in various vascular basins of the brain. The article considers the clinical features, prognosis, and treatment of the disease. Currently, there exists no effective drug treatment, which stops the disease or reduces its progression rate; therefore, conservative therapy is an adjunct treatment, and surgical revascularization of the brain has been recognized as the main method of treatment. The goal of surgical treatment is to create new ways of extra-intracranial blood circulation to reduce the risk of ischemic and hemorrhagic lesions. The present clinical example considers the pediatric patient who has undergone surgical treatment - encephaloduroangiosinangiosis from two sides. The follow­up history lasted 6.5 years. There were no repeated episodes of cerebral circulatory disorders, and this proves the effectiveness of the surgical method of treatment of his disease.

**Keywords:** Moya-moya disease, an ischemic stroke, pediatric patient.

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 случая на 100 тыс. детей в зависимости от территории и времени реги­страции [3, 4].

Болезнь мойя-мойя относится к идиопатическим хроническим церебро­васкулярным заболеваниям и характеризуется прогрессирующим двусто­ронним стено-окклюзирующим поражением дистальных частей внутренних сонных (ВСА) и/или проксимальных частей средних (СМА), передних (ПМА) и реже задних мозговых артерий (ЗМА) в сочетании с компенсаторным развитием базальной сети коллатералей, представленной гипертрофирован­ными лентикулостриарными и таламоперфорирующими артериями, что при­водит к появлению характерного ангиографического признака - контрасти­рованию сети сосудов, напоминающей облачко дыма, или туман (на японском языке - мойя-мойя) [5].

Болезнь мойя-мойя с наибольшей частотой встречается в восточноазиат­ских странах, где заболеваемость составляет 0,54-0,94 на 100 тыс. населения, а распространенность достигает 6-10 на 100 тыс. человек среди населения Японии [6, 7]. В Европе и Северной Америке заболеваемость в 10 раз меньше и составляет около 0,086 на 100 тыс. населения, а распространенность дости­гает 0,1 на 100 тыс. человек [8]. В России и Беларуси заболеваемость и распро­страненность болезни мойя-мойя предположительно соотносятся с европей­скими данными, хотя официальные данные отсутствуют.

**Цель исследования**

Описать собственное клиническое наблюдение пациента с болезнью мойя-мойя, послужившей причиной множественных ИМ в различных сосуди­стых бассейнах.

**Материалы и методы**

Проанализирован клинический случай пациента Е. (9 лет), который нахо­дился на лечении в нейрохирургическом отделении № 3 Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии с клиническим диагнозом: «болезнь мойя-мойя: стеноз обеих передних и средних мозговых артерий, мультифокальные инфаркты головного мозга в каротидном бассейне левой и правой средних и передних мозговых артерий (29.04.2014, 08.05.2014 и 02.06.2014). Повторные транзиторные ишемические атаки. Состояние после двустороннего энцефалоангиосинангиоза (операции 02.10.2014 и 05.12.2014). Тетрапарез, преимущественно правосторонний, с выраженным нарушением функции ходьбы. Моторная афазия глубокой степени выраженности».

**Результаты**

Из анамнеза известно, что ребенок болеет с 7 лет (2012 год), когда появи­лись приступы головной боли в лобной области, чаще слева, с тошнотой и рво­той. Иногда на фоне головной боли возникало чувство онемения и слабость в левых конечностях в течение 3-5 мин., иногда с падением. На протяжении двух лет (с 2012 по 2014 год) отмечалось 10 подобных состояний. Наблюдался неврологами с диагнозом «мигрень с аурой». С января 2014 г. - резкое ухуд­шение долговременной памяти, снижение успеваемости в школе. 29.04.14 г. после физической нагрузки развился парез правых конечностей и дизар­трия (первый ИМ). За последующие 10 дней неврологическая симптоматика почти регрессировала, однако 08.05.2014 г. появилась рвота, психомотор­ное возбуждение, дезориентация, асимметрия лица справа, вновь развился

правосторонний гемипарез (второй ИМ). В течение 15-20 дней - постепен­ный регресс неврологической симптоматики. 02.06.2014 г. - отрицательная динамика в виде сопора, психомоторного возбуждения, афазии, псевдобуль- барных нарушений (третий ИМ). В сентябре 2014 г. ребенок прошел обследо­вание в РНПЦ неврологии и нейрохирургии (Минск), где по данным магнитно­резонансной томографии головного мозга от 22.09.2014 г. выявлено: в правой височно-теменной области и в латеральных отделах лобной доли справа, в заднелобно-теменной области слева в коре определяются обширные зоны кистозно-атрофических изменений. В белом веществе полушарий головного мозга - разновеликие очаги разной степени давности, гиперинтенсивные на Т2ВИ (рис. 1). На магнитно-резонансных артериограммах (TOF) определяется отсутствие кровотока от начальных отделов передних мозговых артерий, не визуализируются М1 с обеих сторон. В проекции Виллизиева круга отмечает­ся избыточная сеть мелких сосудов по типу «дыма сигарет» (рис. 2). Заключе­ние: МР-признаки болезни мойя-мойя. Также пациенту была выполнена цере­бральная ангиография: А1-сегменты обеих ПМА и М1-сегменты обеих СМА не заполняются. Определяется мелкая сеть корковых анастомозов с сосудами бассейна наружной сонной артерии, а также позвоночной артерии с обеих

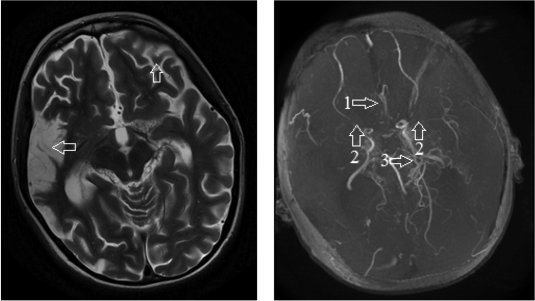
**Рис. 2. Пациент Е. (22.09.2014 г.):**

Рис. 1. Пациент Е. (22.09.2014 г.):

МРТ, Т2-режим, инфаркты в правой височно-теменной области и в латеральных отделах лобной доли справа, в заднелобно-теменной области слева в коре

**МРТ, 3DTOF-режим: 1 - отсутствие кровотока от начальных отделов передних мозговых артерий;**

**2 - не визуализируются М1 с обеих сторон; 3 - в проекции Виллизиева круга отмечается избыточная сеть мелких сосудов по типу «дыма сигарет»** сторон. Заключение: ангиографические признаки болезни мойя-мойя. С уче­том результатов обследования, уточняющих этиологию повторных инфар­ктов мозга у ребенка, было проведено оперативное лечение - энцефалоду- роангиосинангиоз слева, а затем аналогичная операция справа (02.10.2014 г. и 05.12.2014 г.). Спустя 3 года от последней операции выполнено контроль­ное МРТ-исследование от 12.12.2017 г.: в правой височно-теменной области и в латеральных отделах лобной доли справа, в заднелобно-теменной области слева в коре определяются обширные зоны кистозно-атрофических измене­ний. В белом веществе полушарий головного мозга - разновеликие очаги раз­ной степени давности, гиперинтенсивные на Т2ВИ. На магнитно-резонансных артериограммах (TOF) определяется отсутствие кровотока от начальных от­делов передних мозговых артерий, не визуализируются М1 с обеих сторон. В проекции Виллизиева круга отмечается избыточная сеть мелких сосудов по типу «дыма сигарет». Постоперационный сосудистый неогенез. Заключение: болезнь мойя-мойя. Состояние после оперативного вмешательства (рис. 3). В неврологическом статусе через 3 года после хирургического лечения отме­чено: ребенок в сознании, понимает обращенную речь, выполняет простые команды. Продуктивная речь отсутствует, может сказать слово «да». Зрачки равновеликие, фотореакция живая. Асимметрия лица. Сухожильно-перио­стальные рефлексы: с бицепса D>S, карпорадальный D>S, коленный D>S,

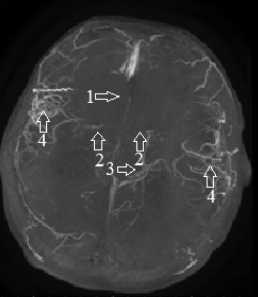


Рис. 3. Пациент Е. (12.12.2017 г.): МРТ, BDTOF-режим: 1 - отсутствие кровотока от начальных отделов передних мозговых артерий; 2 - не визуализируются М1 с обеих сторон; 3 - в проекции Виллизиева круга отмечается избыточная сеть мелких сосудов по типу «дыма сигарет»; 4 - сосудистый неогенез

ахиллов D>S. Брюшные рефлексы справа ниже. Патологические знаки: реф­лекс Бабинского с двух сторон, рефлекс Маринеску - Радовича справа. Тонус повышен в правых конечностях по спастическому типу. Сила мышц: левая верхняя конечность проксимально и дистально 4 балла, правая верхняя ко­нечность проксимально 3 балла, дистально 2 балла, левая нижняя конечность проксимально и дистально 4 балла, правая нижняя конечность проксималь­но 3 балла и дистально 2 балла. Сгибательная контрактура правого локтевого сустава, тугоподвижность правого голеностопного сустава. В силу отсутствия продуктивного речевого контакта определить поверхностную и глубокую чувствительность не представляется возможным. Походка гемипаретическая с элементами атаксии. В позе Ромберга не стоит. Выполняет пальценосовую и пяточно-коленную пробы слева с легкой интенцией, справа не выполняет. Менингеальные знаки отсутствуют.

Дополнительно были выполнены следующие обследования: 1) транскра­ниальное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и вен: правая позвоночная артерия малого диаметра. Увеличение скоростных показателей по обеим общим сонным артериям, наружным сонным артериям. Повышение индексов периферического сопротивления по обеим позвоночным артери­ям. Не видны сегменты М1 обеих СМА, обе ПМА; 2) УЗИ сердца: без патологии; 3) электрокардиограмма, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохи­мический анализ крови, коагулограмма: без отклонений; 4) осмотр врача-оф­тальмолога: патологии не выявлено.

После проведения нейрохирургического лечения (энцефалодуроангиоси- нангиоз с двух сторон) ИМ и ТИА не отмечалось. К моменту написания публи­кации у ребенка сохраняется спастический тетрапарез: легкий левосторон­ний и умеренный правосторонний, отсутствует речь.

**Обсуждение**

В 1969 г. японские исследователи Suzuki и Takaku впервые предложили термин «болезнь мойя-мойя», который в последующем стал общепризнанным наименованием заболевания [9].

Этиология болезни мойя-мойя достоверно не определена. Установлено, что в 10-15% случаев заболевание имеет семейный характер, что позволило предположить его генетическую основу [10]. В пользу данной гипотезы гово­рят и встречаемость у однояйцевых близнецов в 80% случаев, этнические раз­личия [11], наличие идентичных болезни мойя-мойя сосудистых изменений у пациентов с врожденными аномалиями развития (у пациентов с синдромом Дауна характерные изменения сосудов встречаются в 30 раз чаще, чем в попу­ляции [12]). Анализ семейных случаев болезни мойя-мойя позволил предпо­ложить, что данная патология относится к генетическим заболеваниям с ауто­сомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью [13].

Проводились интенсивные поиски генов, связанных с заболеванием. По неко­торым данным, ответственные локусы расположены в 3р, 6р, 17q-xpoMocoMax [14]. На основании последних исследований было выдвинуто предположение, что ген RNF213 (Ring finger 213) в локусе 17q25-ter может быть ответственен за возникновение болезни мойя-мойя в Восточной Азии. Его вариант p.R4810K был идентифицирован у 95% пациентов с семейной формой заболевания, у 80% пациентов со спорадической формой и лишь у 1,8% людей из контроль­ной группы в японской популяции [15]. Предполагается, что наличие неблаго­приятных факторов внешней среды (аутоиммунный ответ, воспаление, инфек­ция, гипертензия) в сочетании с полиморфизмом гена RNF213 может являться причиной развития заболевания [16]. Однако на моделях in vivo четкую связь между полиморфизмом гена RNF213 и развитием болезни мойя-мойя до сих пор доказать не удалось [17].

Помимо генетических механизмов, предполагается, что в патогенез болез­ни мойя-мойя могут быть вовлечены эндотелиальные клетки-предшественни­ки, различные цитокины (основной фактор роста фибробластов bFGF), транс­формирующий и тромбоцитарный факторы (TGF-b 1 и PDGF), матриксные металлопротеиназы, цитокины воспаления, метаболиты оксида азота и ка- веолин. Изменения уровней этих биомаркеров в крови и ликворе часто диа­гностируют у пациентов с болезнью мойя-мойя. Считается, что некоторые из них ответственны за неоангиогенез и развитие сети коллатералей, другие вы­зывают эндотелиальную дисфункцию и, как следствие, артериальный стеноз [18]. Предполагается, что повышение уровня некоторых из данных маркеров (прежде всего bFGF) у пациентов с болезнью мойя-мойя может являться ос­новным этиологическим фактором для ангиогенеза и развития коллатераль­ного кровообращения, а также служить прогностическим маркером степени неоангиогенеза после создания непрямых синангиозов [19].

Особенностью болезни мойя-мойя является неуклонно прогрессирую­щее течение, при котором прослеживается четкая стадийность морфологи­ческих изменений сосудов головного мозга, описанная еще в 1969 г. J. Suzuki [9]. Эти стадии отражают развитие болезни во времени - от начального су­жения бифуркации ВСА до полной перестройки мозгового кровообращения на систему наружных сонных артерий (НСА), что рассматривается в качестве физиологического компенсаторного механизма (табл. 1). При этом в стенках артерий не выявляется атеросклеротических или воспалительных изменений, а причиной сужения является пролиферация гладкомышечного слоя стенки артерий в сочетании с пристеночными тромботическими изменениями, кото­рые затрагивают ВСА, СМА и ПМА с двух сторон, но, как правило, происходят с разной скоростью [20, 21]. По мере прогрессирования стенозов артерий Вил- лизиева круга коллатеральное кровоснабжение головного мозга начинает осуществляться через мелкие ветви ВСА. Происходит развитие сети аномаль­ных мелких артерий, так называемых сосудов «мойя-мойя», которые пред­ставляют собой расширенные перфорирующие артерии, в норме кровоснаб­жающие зрительные нервы, гипофиз, переднее продырявленное вещество и другие образования основания черепа и головного мозга. Развитие кол­латералей создает типичную ангиографическую картину «облака дыма» или «клубка сигаретного дыма». Патоморфологически сосуды «мойя-мойя» - это расширенные артерии, которые имеют различные гистопатологические из­менения, в том числе отложение фибрина в стенке, разрушение внутренней эластической мембраны, ослабление среднего слоя и образование микро­аневризм [22].

Классификация болезни мойя-мойя по J. Suzuki [9]

|  |  |
| --- | --- |
| **Степень прогрессии** | **Характерные изменения** |
| 1-я степень | Стенозы супраклиноидных сегментов ВСА без усиления кол­латерального рисунка |
| 2-я степень | Стенозы супраклиноидного сегмента ВСА и СМА с появлени­ем коллатералей в области подкорковых ганглиев |
| 3-я степень | Грубые стенозы ВСА/СМА с выраженной интракраниальной сетью, без контрастирования естественных экстра-интракра­ниальных коллатералей |
| 4-я степень | Критические стенозы/окклюзии артерий Виллизиева круга с интракраниальной и экстра-интракраниальной коллатераль­ными сетями |
| 5-я степень | Уменьшение коллатеральной сети в области подкорковых узлов. Выраженная сеть естественных экстра-интракраниаль­ных анастомозов |
| 6-я степень | Окклюзия артерий Виллизиева круга. Регресс патологической интракраниальной коллатеральной сети. Кровоснабжение полушарий за счет экстракраниальных коллатералей и кор­ковых анастомозов с бассейном ЗМА |

Классическими клиническими проявлениями болезни мойя-мойя явля­ются нарушения мозгового кровообращения (НМК) по ишемическому и ге­моррагическому типу. Наблюдаются два пика заболеваемости - в возрасте 5-9 лет и несколько реже в возрасте 30-40 лет [6]. Наиболее часто встреча­ется ишемическая форма течения заболевания, которая может протекать по типу инсульта, преходящего неврологического дефицита (ТИА), хронической недостаточности церебрального кровообращения с возникновением дисцир­куляторной энцефалопатии, пароксизмальной симптоматики. Ишемическая форма встречается у большинства пациентов детского возраста и примерно у половины взрослых пациентов [22]. При этом у детей провоцирующим фак­тором возникновения ишемии часто выступает гипервентиляция, вызванная плачем, игрой на духовых музыкальных инструментах или приемом горячей пищи [23].

У пациентов с наличием клинической симптоматики дальнейшее есте­ственное течение заболевания и истощение компенсаторных механизмов го­ловного мозга сопровождаются значительным повышением риска повторных нарушений мозгового кровообращения. Так, по данным Hallemeier и соавт., у симптомных пациентов в 65% случаев в течение 5 лет развиваются повтор­ные ипсилатеральные инсульты. Наиболее высокий риск повторного ишеми­ческого инсульта наблюдается при двустороннем поражении - до 82% в тече­ние 5 лет [24]. У детей риск клинической прогрессии заболевания в течение 1 года составляет 35% [25].

Критерии диагностики болезни мойя-мойя по данным МР-ангиографии [26] включают: 1) стеноз или окклюзию дистальных отделов ВСА и/или прокси­мальных отрезков ПМА и СМА; 2) наличие аномальной сосудистой сети в об­ласти пораженных артерий; 3) двустороннее поражение; 4) отсутствие другого основного заболевания.

Аномальную сеть сосудов «мойя-мойя» можно обнаружить в виде двух или более сигналов «пустот потока» на МРТ в режиме T2/T2-FLAIR в области ба­зальных ганглиев как минимум на одной стороне.

Для оценки структурных изменений мозгового вещества «золотым стан­дартом» является МРТ. Целесообразнее всего выполнять комплексное МР исследование, которое включает обзорные режимы Т1, Т2 (визуализируют­ся сосуды мойя-мойя в виде «пустот потока» (flow-voids - потерь сигнала от движущейся жидкости)), T2-FLAIR (используется для диагностики и оценки выраженности ишемических поражений), FIESTA/CISS (визуализирует умень­шение наружного диаметра ВСА, что является патогномоничным для ангио­патии мойя-мойя), T2\*, SWI и SWAN (визуализация мелких кровоизлияний), DWI (исключение признаков острой ишемии) [27]. Помимо этого, в режимах T1 с контрастированием и T2-FLAIR можно увидеть «симптом плюща» (ivy sign) - характерное усиление контрастирования или гиперинтенсивный сиг­нал в режиме T2-FLAIR вдоль борозд и извилин, обусловленные медленным током крови по лептоменингеальным и пиальным коллатералям. «Синдром плюща» ассоциирован с более тяжелым ишемическим поражением мозга [28] и коррелирует со значительным снижением мозгового кровотока и ис­черпанными цереброваскулярными резервами [29], что, соответственно, является признаком декомпенсации болезни и связано с более высоким ри­ском повторных инсультов и осложнений [30].

МР-ангиография в режиме 3D TOF является доступным и безопасным ме­тодом визуализации сосудистой системы головного мозга, чувствительность и специфичность которой по сравнению с прямой ангиографией составляет 75-100% и 40-81% соответственно [31]. Эти показатели возрастают до 98% и 100% при использовании МР-ангиографии высокого разрешения [32].

Для визуализации сосудистой системы головного мозга и оценки колла­терального кровообращения «золотым стандартом» все еще остается прямая селективная ангиография с раздельным контрастированием бассейнов ВСА, НСА и позвоночных артерий (ПА) с двух сторон, которая рекомендована к выполнению во всех случаях при предоперационной диагностике болезни мойя-мойя. Прямая ангиография позволяет оценить состояние коллатераль­ного кровообращения на разных уровнях: визуализировать базальные сосуды мойя-мойя, спонтанные трансдуральные анастомозы из средней менингеаль­ной артерии (СрМенА) или ветвей НСА, сохранность перетоков по Виллизиеву кругу, наличие лептоменингеальных корковых анастомозов, анастомозов из офтальмической артерии. Развитие сети естественных коллатералей в боль­шой степени определяет прогноз течения заболевания, что необходимо учи­тывать при определении показаний к хирургическому лечению [33].

Основными факторами, которые необходимо учитывать при планирова­нии тактики лечения пациентов с болезнью мойя-мойя, являются исследо­вание мозгового кровотока (cerebral blood flow, CBF) и определение степени цереброваскулярной недостаточности [34].

В последнее время широко используется методика бесконтрастной ASL МР-перфузии, которую можно применять на всех этапах лечения и практиче­ски у всех категорий пациентов. Данная методика имеет значительные пре­имущества в виде неинвазивности и высокой чувствительности и специфич­ности в определении мозгового кровотока, достигающих 93% и 94% соответ­ственно относительно других перфузионных исследований [35]. Современное техническое оснащение и программное обеспечение открывают возможность широкого применения ASL в рутинной клинической практике.

В мировой литературе существует большое количество работ, в которых доказана эффективность хирургической реваскуляризации в улучшении кли­нической симптоматики и снижении риска повторных ишемических инсуль­тов. По данным метаанализа, у детей с ишемической симптоматикой полное исчезновение симптомов после реваскуляризации наблюдалось в 51,2% случаев, из них в 35,5% случаев значительное улучшение происходило при любом типе хирургических вмешательств [36]. У взрослых стабилизация за­болевания и регресс клинических проявлений после оперативного лечения наблюдались в 78-81% случаев [37].

Согласно современным клиническим рекомендациям, хирургическое лечение целесообразно выполнять пациентам с болезнью мойя-мойя 2-5-й стадий по Suzuki с признаками прогрессирующей цереброваскулярной недостаточности и сниженными цереброваскулярными резервами. Наличие клинической ишемической симптоматики, кровоизлияний в анамнезе или их следов на МРТ в режимах SWI/SWAN рассматриваются в качестве абсолютных показаний для оперативного лечения. С целью снижения риска периопераци­онных осложнений современной стратегией ведения пациентов с болезнью мойя-мойя является проведение превентивной реваскуляризации даже у асимптомных пациентов при выявлении у них в ходе динамического наблю­дения признаков прогрессирования стенозов и снижения церебральной пер­фузии [38].

Целью хирургического лечения является создание новых экстра-интра­краниальных коллатералей для восполнения развивающейся цереброваску­лярной недостаточности и снижения гемодинамической нагрузки на есте­ственные интракраниальные коллатерали.

Тактику хирургического лечения пациентов с болезнью мойя-мойя от­личает большое разнообразие вариантов реваскуляризации, основанных на патофизиологических особенностях течения заболевания. Каждый из них об­ладает преимуществами, недостатками и ограничениями в применении, что делает вопрос сочетания методик и выбора оптимальной тактики хирургиче­ского лечения объектом активного обсуждения и актуальных исследований.

Впервые хирургическое лечение болезни мойя-мойя было применено в 1970 г., когда был выполнен экстра-интракраниальный микрососудистый ана­стомоз (ЭИКМА) между ветвями ПВА и СМА у пациента с данным заболеванием [39]. Такой вид операций стали обозначать как «прямая реваскуляризация». Главным преимуществом метода является возможность увеличения крово­тока в корковых сосудах непосредственно после создания анастомоза [40]. Положительный клинический эффект прямой реваскуляризации при ишеми­ческой форме болезни мойя-мойя был неоднократно подтвержден во многих исследованиях [41].

Альтернативными методами хирургического лечения болезни мойя-мойя являются различные варианты «непрямой» реваскуляризации, основанные на предрасположенности таких пациентов к неоангиогенезу [42]. Суть этих методов заключается в перемещении хорошо васкуляризированных мягких тканей пациента непосредственно на поверхность головного мозга с целью формирования новых экстра-интракраниальных коллатералей (синангио­зов) [43].

Современные тенденции применения непрямой реваскуляризации пред­ставлены стремлением увеличить количество используемых источников коллатерального кровообращения и площадь реваскуляризации за счет расширения области трепанации, в связи с чем в настоящее время наиболь­шее распространение при непрямых операциях приобретают сочетания различных методик - энцефалодуроартериосинангиоз (ЭДАС) и энцефалоду- роартериомиосинангиоз (ЭДАМС) [44]. Наиболее распространенной комби­нированной непрямой методикой является ЭДАМС, впервые предложенный Kinugasa с соавт. в 1984 г. [45], который сочетает технику всех основных видов непрямой реваскуляризации. При этом лепестки рассеченной твердой моз­говой оболочки инвертируют на кору под края костного дефекта, донорская ветвь поверхностной височной артерии укладывается на поверхность голов­ного мозга, а мышечный лоскут подшивается к краям твердой мозговой обо­лочки.

Для достижения эффекта непрямой реваскуляризации необходимо время - на развитие новых коллатералей требуется, как правило, от 1 до 12 месяцев [46]. При этом сразу после операции улучшения мозгового кровообращения не наблюдается. Это объясняет тот факт, что у пациентов с декомпенсирован­ной формой болезни мойя-мойя и выраженной цереброваскулярной недо­статочностью непрямые методы реваскуляризации не снижают риск НМК в раннем послеоперационном периоде. Непрямые методы также характеризу­ются более высокой частотой периоперационных осложнений - до 7,7% [47] по сравнению с 3,5% при прямых [48].

Учитывая развитие у нашего пациента повторных ИМ и ТИА вследствие бо­лезни мойя-мойя, которая была выставлена по данным МР-ангиографии, це­ребральной ангиографии (4-я стадия), отсутствие других возможных причин нарушения мозгового кровообращения, пациенту было проведено нейрохи­рургическое лечение (ЭДАС). Отсутствие в течение последующих лет наблю­дения эпизодов нарушения мозгового кровообращения позволяет сделать вывод об эффективности данного метода в лечении болезни мойя-мойя, что согласуется с литературными данными.

**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. 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.
4. 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.
5. SuzukiJ Moya-moya disease-a review/J. Suzuki, N. Kodama //Stroke. -1983. - Vol. 14.-P. 104.
6. Baba, T. Novel epidemiological features of moyamoya disease / T. Baba, K. Houkin, S. Kuroda //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. - 2008. - T. 79, № 8. - P. 900-904.
7. Prevalence and Clinicoepidemiological Features of Moyamoya Disease in Japan / Kuriyama S. [et al.] // Stroke. - 2008. - T. 39, № 1. - C. 42-47.
8. Moyamoya disease in Washington State and California / Uchino K. [et al.] // Neurology. - 2005. - Vol. 65, iss. 6. - P. 956-958.
9. Suzuki, J. Cerebrovascular “moyamoya” disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain / J. Suzuki, A. Takaku // Arch Neurol. - 1969. - T. 20, № 3. - P. 288-299.
10. Smith, E. R., M. S. R. Moyamoya: epidemiology, presentation, and diagnosis / E. R. Smith // Neurosurg Clin N Am. - 2010. - Vol. 21, iss. 3. - P. 543-551.
11. Current knowledge on the genetic factors involved in moyamoya disease / H. Hashikata [et al.] // Brain Nerve. - 2008. - Vol. 60, iss. 11. - P. 1261-1269.
12. Ikezaki, K. Quasi-moyamoya disease: definition, classification, and therapy / K. Ikezaki // Moyamoya disease. - New York: Thieme, 2001. - P. 2341.
13. Mineharu, Y. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal
14. dominant mode and genomic imprinting / Y. Mineharu // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. - 2006. - Vol. 77, № 9. - P. 1025-1029.
15. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3 / Y. Mineharu [et al.] // Neurology. - 2008. - Vol. 70, № 24. - Part 2. - P. 2357-2363.
16. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene / F. Kamada [et al.] // J Hum Genet. - 2011. - Vol. 56, №1. - P. 34-40.
17. Genetics and Biomarkers of Moyamoya Disease: Significance of RNF213 as a Susceptibility Gene / M. Fujimura [et al.] // J Stroke. - 2014. - Vol. 16, № 2. - P. 65-72.
18. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histological analysis in mice with the R4859K mutation of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease / A. Kanoke [et al.] // Brain Res. - 2015. - Vol. 1624. - P. 497-505.
19. Bang, O. Y., Fujimura M., Kim S. K. The Pathophysiology of Moyamoya Disease: An Update / O. Y. Bang // J Stroke. - 2016. - Vol. 18, № 1. - P. 12-20.
20. Angiogenic factors in moyamoya disease / T. Yoshimoto [et al.] // Stroke. - 1996. - Vol. 27, № 12. - P. 2160-2165.
21. Clinical and immunopathological features of Moyamoya disease / R. Lin [et al.] // PLoS One. - 2012. - Vol. 7, iss. 4. - P. e36386.
22. Histological features of middle cerebral arteries from patients treated for Moyamoya disease / Y. Takagi [et al.] // Neurol Med Chir (Tokyo). - 2007. - Vol. 47, № 1. - P. 1-4.
23. Kuroda, S. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives / S. Kuroda, K. Houkin // Lancet Neurol. - 2008. - Vol. 7, № 11. - P. 1056-1066.
24. Moyamoya disease / M. Fukui [et al.] // Neuropathology. - 2000. - Vol. 20. - P. S61-S64.
25. Moyamoya disease / M. Fukui [et al.] // Neuropathology. - 2000. - Sep. - Vol. 20. - P. S61-S64.
26. Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study / H. J. Fullerton [et al.] // Stroke. - 2016. - Vol. 47, № 1. - P. 53-59.
27. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) // Neurol Med Chir (Tokyo). - 2012. - Vol. 52, № 5. - P. 245-266.
28. Hasuo, K. MRI and MR angiography in moyamoya disease / K. Hasuo, F. Mihara, T. Matsushima // J Magn Reson Imaging. - 1998. - Vol. 8, № 4. - P. 762-766.
29. Ivy Sign on Fluid-Attenuated Inversion Recovery Images in Moyamoya Disease: Correlation with Clinical Severity and Old Brain Lesions / K. D. Seo [et al.] // Yonsei Med J. - 2015. - Sep. - Vol. 56, №5. - P. 1322-1327.
30. The leptomeningeal “ivy sign” on fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in Moyamoya disease: a sign of decreased cerebral vascular reserve? / N. Mori [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. - 2009. - Vol. 30, № 5. - P. 930-935.
31. Ivy Sign Predicts Ischemic Stroke Recurrence in Adult Moyamoya Patients without Revascularization Surgery / K. W. Nam [et al.] // Cerebrovasc Dis. - 2019. - Vol. 47, № 5-6. - P. 223-230.
32. Comparative Performance of Magnetic Resonance Angiography and Digital Subtraction Angiography in Vessel Involvement of Pediatric Moyamoya Disease / P. Song [et al.] // Iran J Radiol. - 2019. - Vol. 16, № 1. - P. e55595.
33. High-resolution turbo magnetic resonance angiography for diagnosis of Moyamoya disease / I. Yamada [et al.] // Stroke. - 2001. - Vol. 32, № 8. - P. 1825-1831.
34. Preoperative transdural collateral vessels in moyamoya as radiographic biomarkers of disease / A. Storey [et al.] // J Neurosurg Pediatr. - 2017. - Vol. 19, № 3. - P. 289-295.
35. Quantitative hemodynamic studies in moyamoya disease: a review / M. Lee [et al.] // Neurosurg Focus. - 2009. - Vol. 26, № 4. - P. E5.
36. Arterial spin labelling MRI for assessment of cerebral perfusion in children with moyamoya disease: comparison with dynamic susceptibility contrast MRI / R. Goetti [et al.] // Neuroradiology. - 2013. - Vol. 55, № 5. - P. 639-647.
37. Fung, L. W. Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: a review of the literature / L. W. Fung, D. Thompson, V. Ganesan // Childs Nerv Syst. - 2005. - Vol. 21, № 5. - P. 358-364.
38. Perioperative Complications and Long-Term Outcomes After Bypasses in Adults with Moyamoya Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Sun [et al.] // World Neurosurg. - 2016. - Vol. 92. - P. 179-188.
39. Results of Conservative Follow-up or Surgical Treatment of Moyamoya Patients Who Present without Hemorrhage, Transient Ischemic Attack, or Stroke / R. Luo [et al.] // World Neurosurgery. - 2017. - Vol. 108. - P. 683-689.
40. Krayenbuhl, H. A. The Moyamoya syndrome and the neurosurgeon / H. A. Krayenbuhl // Surg Neurol. - 1975. - Vol. 4, № 4. - P. 353-360.
41. Arnone, G. D. Single Vessel Double Anastomosis for Flow Augmentation - A Novel Technique for Direct Extracranial to Intracranial Bypass Surgery / G. D. Arnone, Z. A. Hage, F. T. Charbel // Oper Neurosurg (Hagerstown). - 2019. - Vol. 17, № 4. - P. 365-375.
42. Meta-analysis of the surgical outcomes of symptomatic moyamoya disease in adults / J. P. Jeon [et al.] // J Neurosurg. - 2018. - Vol. 128, № 3. - P. 793-799.
43. Neovascularization (angiogenesis) after revascularization in moyamoya disease. Which technique is most useful for moyamoya disease? / K. Houkin [et al.] // Acta Neurochir. - 2000. - Vol. 142, № 3. - P. 269-276.
44. Collateral Circulation in Moyamoya Disease: A New Grading System / Z. W. Liu [et al.] // Stroke. - 2019. - Vol. 50, № 10. - P. 2708-2715.
45. Enlarged Encephalo-Duro-Myo-Synangiosis Treatment for Moyamoya Disease in Young Children / Shen W. [et al/] // World Neurosurg. - 2017. - Vol. 106. - P. 9-16.
46. Cerebrovascular collaterals correlate with disease severity in adult North American patients with Moyamoya disease / M. K. Strother [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. - 2014. - Vol. 35, № 7. - P. 1318-24.
47. Characterization of direct and indirect cerebral revascularization for the treatment of European patients with moyamoya disease / M. Czabanka [et al.] // Cerebrovasc Dis. - 2011. - Vol. 32, № 4. - P. 361-369.
48. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis / R. M. Scott [et al.] // J Neurosurg. - 2004. - Vol. 100, № 2. - P. 142-149.
49. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article / R. Guzman [et al.] // J Neurosurg. - 2009. - Vol. 111, № 5. - P. 927-935.

УДК 616.853:[616.839:611-1]

Зайцев И.И., Лихачев С.А., [Рыбакова В.Д.,| Марьенко И.П.

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

Zaitcev I., Likhachev S., |Rybakova~V, Marienko I.

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

Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у лиц с эпилепсией

Autonomic Regulation ofthe Cardiovascular

System in People with Epilepsy

**Резюме**

Эпилепсия является часто встречающимся и социально значимым забо­леванием. Наличие припадков не только снижает когнитивный потенциал, приводит к травматизации, значительно ухудшает качество жизни пациен­та и его семьи, но и значительно повышает риск преждевременной смерти. У лиц, больных эпилепсией, по сравнению со здоровыми людьми, существен­но повышен риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Считается, что свой вклад в развитие у пациента с эпилепсией преждевременной смерти вносит нарушение вегетативной регуляции работы сердечно-сосудистой си­стемы. Данное исследование посвящено изучению вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц с эпилепсией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, вегетативная регуляция, сердечно-сосудистая система.

**Abstract**

Epilepsy is a common and socially significant disease. The presence of seizures not only reduces cognitive potential, leads to traumatization, significantly worsens the quality of life of the patient and his family, but also significantly increases the risk of premature death. Individuals with epilepsy, compared with healthy people, have a significantly increased risk of developing cardiovascular disasters. It is believed that a violation of the autonomic regulation of the cardiovascular system contributes to the development of premature death in a patient with epilepsy. This study is devoted to the study of the autonomic regulation of the cardiovascular system in people with epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, autonomic regulation, cardiovascular system.

Введение

Эпилепсия - заболевание головного мозга, характеризующееся повтор­ными эпилептическими приступами, возникающими в результате патологи­ческой избыточной или синхронной нейрональной активности головного мозга. Концептуальное определение эпилепсии предполагает характеристи­ку не только стойкой предрасположенности к эпилептическим приступам, но и нейробиологическим, когнитивным и социальным последствиям этого заболевания [1]. Более 50 миллионов человек во всем мире страдают эпилеп­сией, что делает его одним из самых распространенных неврологических за­болеваний [2]. Ежегодно диагностируется более 5 миллионов новых случаев [3]. Дальнейший ожидаемый рост связан с увеличением продолжительности жизни во всем мире и увеличением доли людей, перенесших родовые, череп­но-мозговые травмы, инфекции головного мозга, инсульт [4]. Распространен­ность эпилепсии составляет от 4,9 до 12,7 на 1000 человек, выше в сельской местности, чем в городских районах. Уровень заболеваемости варьирует от 139 до 48,9 на 100 000 человеко-лет [2].

Преждевременная смертность среди пациентов с эпилепсией в 3 раза выше, чем в целом в популяции [5]. Предполагается, что в странах с низким уровнем доходов смертность значительно выше вследствие более высоко­го уровня заболеваемости, связанного с неблагоприятными перинатальны­ми событиями, травмами, высокой распространенностью инфекционных, паразитарных заболеваний, отсутствием доступа к высококвалифицирован­ной медицинской помощи. Преждевременная смертность является острой проблемой, что связано с наличием факта значительных потерь трудового потенциала и экономических потерь общества. Экономический ущерб от смертности лиц трудоспособного возраста от всех причин в Республике Бе­ларусь составил в 2013 г. - 306,99; в 2014 г. - 284,54; в 2015 г. - 188, 85 млн долл. США. Уровень преждевременной смертности зависит от качества диа­гностической, профилактической и лечебной помощи на амбулаторном эта­пе, в меньшей степени - на госпитальном этапе. Для врачей очевидна про­блема понимания и определения предотвратимых причин для профилактики преждевременной смертности [6]. Популяционные данные часто недооцени­вают или неверно классифицируют смертность у пациентов с эпилепсией и не представляют общую популяцию эпилепсии. Неспособность точно опре­делить количество смертей, связанных с эпилепсией, является основным препятствием для предупреждения преждевременной смертности [7]. При­чинами смерти пациентов с эпилепсией являются: 1) основное заболевание, симптомом которого является эпилепсия; 2) эпилепсия, которая способству­ет непосредственной смерти; 3) основное заболевание, не имеющее очевид­ной причинно-следственной связи с эпилепсией [8]. Высокий риск смерти пациентов с эпилепсией наблюдается в первые два года после постановки диагноза, снижаясь с течением времени и повышаясь через 15-25 лет забо­левания [9, 10]. Преждевременная смертность у мужчин несколько выше, чем у женщин, и значительно выше в молодом возрасте. Так, по данным Нацио­нального регистра причин смерти, в Стокгольме за период 12-летнего наблю­дения в когорте из 9061 взрослого пациента, поступившего с диагнозом «эпи­лепсия» для стационарного лечения, наблюдался 4001 смертельный случай по сравнению с 1109 смертельными случаями в общей популяции. Стандар­тизированный коэффициент смертности (SMR - отношение числа смертей среди пациентов к ожидаемому числу смертей в общей популяции) для всех возрастов составил 3,6; среди мужчин и женщин - 3,7 и 3,4 соответственно. Самый высокий показатель наблюдался в возрасте от 15 до 34 лет (SMR 14,4), выше у женщин в сравнении с мужчинами (19,5, и 12,5 соответственно), со­храняясь высоким в других возрастных группах [9]. Непосредственными при­чинами смерти при эпилепсии являются эпилептический статус и внезапная неожиданная эпилептическая смерть (ВНЭС). Смертность от эпилептическо­го статуса составляет от 0,09 до 0,97 случая ежегодно на 1000 пациентов с эпилепсией, возрастает после 50 лет, приближаясь к 20% [11]. ВНЭС являет­ся наиболее распространенной причиной смерти, связанной с эпилепсией. Сравнивая годы потенциальной жизни, потерянной от ВНЭС, с некоторыми другими неврологическими заболеваниями, ВНЭС занимает второе ме­сто после инсульта [12]. Среди исследований, включающих все возрастные группы, ВНЭС встречается от 0,33 до 1,35 случая ежегодно на 1000 человек с эпилепсией. Девять клинических исследований, в основном представляю­щих людей с фармакорезистентной эпилепсией, позволили получить более высокие оценки распространенности ВНЭС - от 1,2 до 6,3 случая ежегодно на 1000 человек [13]. Впервые ВНЭС была определена Nashef и соавт. в 1997 году как «внезапная, неожиданная, в присутствии или без присутствия очевидцев, нетравматическая и смерть без утопления у пациентов с эпилепсией, с или без наличия доказательств для припадка и исключая документированный эпилептический статус, при котором посмертное обследование не выявляет токсикологическую или анатомическую причину смерти» [14]. Факторами ри­ска развития ВНЭС являются молодой возраст, мужской пол, раннее начало приступов, наличие генерализованных тонико-клонических приступов, суб­терапевтические уровни противоэпилептических препаратов (ПЭП) в крови, структурные изменения головного мозга и развитие приступов во время сна [15]. Наличие трех и более тонико-клонических приступов предрасполагает к повышенному риску ВНЭС в 15 раз [16]. Несмотря на значительный интерес к ВНЭС, в последние три десятилетия механизмы его развития окончательно не известны. Нарушения сердечного ритма во время приступа, приводящие к остановке сердца и острой сердечной недостаточности, обструкция дыха­тельных путей, центральное апноэ и нейрогенный отек легких, дисрегуляция церебрального кровотока рассматриваются как возможные причины смер­ти при ВНЭС [17]. Известно, что развитие ряда кардиальных и церебральных катастроф происходит в быстрой фазе сна, во время которой наблюдается массивная адренергическая активация [18]. В свою очередь, не исключается влияние противоэпилептических средств на процессы вегетативной регуля­ции сердечной деятельности, способствуя развитию ВНЭС [19]. Смертность, не связанная с эпилепсией, происходит независимо, без какой-либо связи с эпилепсией. Однако риск смерти у пациентов с эпилепсией от сопутствую­щих кардиоваскулярных, цереброваскулярных заболеваний в 2-4 раза выше, чем в общей популяции [20].

Механизм дисфункции вегетативной системы при эпилепсии имеет много­факторный характер. Результаты экспериментальных и клинических исследо­ваний позволили установить влияние патологической нейрональной актив­ности во время приступа на центры вегетативной регуляции, находящиеся в стволе головного мозга, с последующей генерацией как симпатических, так и парасимпатических эфферентных разрядов [21].

При оценке регулирующего влияния вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую функцию у пациентов с эпилепсией диагностированы изменения как симпатического, так и парасимпатического компонентов [22]. Интенсивный симпатический разряд может быть причиной потенциально фатальных иктальных аритмий [23]. Вместе с тем повторные воздействия ка­техоламинов на сердце могут приводить к развитию фиброзных изменений в миокарде. Эти фиброзные области могут являться новыми очагами для воз­никновения сердечных аритмий [24]. На основании результатов метаанализа исследований, посвященных изучению вариабельности сердечного ритма при эпилепсии, установлено преимущественное изменение показателя ва­гусной регуляции сердца [25]. Высказано предположение, что центры вегета­тивной регуляции при эпилепсии могут подвергаться физиологическим или анатомическим изменениям [26]. Исследования показали, что у пациентов с эпилепсией в межприступном периоде наблюдаются изменения вегетативной регуляции сердца, свидетельствующие о сдвиге вегетативного баланса в сто­рону преобладания симпатической нервной системы. Нормальные суточные колебания вариабельности сердечного ритма (ВСР) также могут нарушаться у некоторых пациентов с эпилепсией, но этот аспект изучен меньше. Терапев­тические вмешательства, включая стимуляцию блуждающего нерва и ПЭП, могут частично нормализовать измененную ВСР, но исследования в этой об­ласти иногда противоречат друг другу. Существуют рекомендации по оценке ВСР, которые впервые были опубликованы в 1996 г. [27]. У пациентов с эпилеп­сией оценка ВСР является сложной в сравнении с пациентами с первичной сердечной патологией. Измерение ВСР у пациентов с эпилепсией может осу­ществляться в межприступном периоде, во время приступов, перед приступа­ми и после приступов или в течение 24-часового холтеровского мониториро­вания ЭКГ. В указанные периоды проводится оценка различных показателей ВСР [28]. Анализ показателей ВСР может быть полезен для прогнозирования эффективности хирургических вмешательств, таких как стимуляция блужда­ющего нерва и фокальная резекция головного мозга. Кроме того, ВСР может оказаться полезным инструментом в качестве биомаркера риска ВНЭС. Срав­нительная оценка ВСР у пациентов с эпилепсией в проводимых исследовани­ях затруднительна в связи с различными протоколами, которые часто оказы­ваются недостаточно эффективными и препятствуют их внедрению в клини­ческую практику. Понимание особенностей вегетативной регуляции работы сердечно-сосудистой системы позволит перейти к разработке концепции по предотвращению ВНЭС.

**Цель исследования**

Изучить состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией.

**Материалы и методы**

Объект исследования: пациенты с эпилепсией трудоспособного возраста, госпитализированные в неврологические отделения ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии». Критерии включения в группу пациентов с эпилепсией: трудоспособный возраст, установленный диагноз эпилепсии в соответствии с критериями Международной противоэпилептической лиги (Fisher R.S., 2014); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Крите­рии включения в контрольную группу: трудоспособный возраст; отсутствие в анамнезе пароксизмальных состояний; подписанное информированное со­гласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: беременность, лактация, роды менее чем за 2 года до включения в исследова­ние; болезни системы кровообращения, эндокринной и дыхательной систем с выраженными клиническими проявлениями; новообразования; другие бо­лезни нервной системы и психической сферы; анамнестические данные о на­личии хронической экзогенной интоксикации; прием лекарственных средств, способных значимо влиять на вегетативную регуляцию (трициклические ан­тидепрессанты, нейролептики).

Холтер-мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) выполнялось с помощью суточного носимого монитора «МЭКГ-ДП-НС-01» (производитель:

ООО «ДМС Передовые технологии», Россия). Анализ проведенных записей проводился в соответствии с международными рекомендациями.

Транскраниальное дуплексное сканирование выполнялось с использова­нием ультразвуковой диагностической системы Philips HD 11 ХЕ (США).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помо­щью пакета прикладных программ Statistica 7,0 for Windows, Excel. Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программной системы Statistica for Windows (StatSoft, USA, версия 6.1). Различия считались статисти­чески значимыми при р<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы по данным вариабельности сердечного ритма. По данным ВСР у пациентов с эпи­лепсией в межприступном периоде у 18 (48,6%) установлены желудочковые аритмии, экстрасистолии - у 15 (40,5%), при этом эпизоды бигеминии и три­геминии - у 7 (18,9%) пациентов. Наджелудочковые аритмии выявлены у 24 (64,9%) человек, экстрасистолии - у 23 (62,2%). Средняя ЧСС за сутки состави­ла 76 (71,0; 81,0), при этом в дневное время - 81 (75; 86), в ночное время - 64 (59; 70). Сравнительный анализ показал более высокую ЧСС в дневное время и за сутки по сравнению с ночным периодом (Р<0,001). При этом максимальная ЧСС достигла 131 (126; 142), минимальная - 53,0 (51,0; 59,0). Циркадный индекс составил 1,27 (1,24; 1,33). При оценке вариабельности сердечного ритма про­водили временной анализ параметров:

* SDNN - среднеквадратичное отклонение нормальных NN-интервалов - отражает общую вегетативную активность (мсек);
* SDNN-индекс - среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи;
* SDANN - стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вы­численных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи - оценка низкочастотных компонент вариабельности;
* RMSSD - квадратный корень разностей между нормальными RR- интервалами (room mean square of successive differences between normal­to-normal intervals) - оценка высокочастотных компонент вариабельности, отражает парасимпатическую активность;
* pNN50 - значение NN50, деленное на общее число NN-интервалов;
* триангулярный индекс - общее количество NN-интервалов, деленное на высоту гистограммы всех NN-интервалов с шагом 7,8125 мс (1/128 мс)’ - оценка общей ВСР;
* NN50 count - количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи;
* SDSD - стандартное отклонение разностей между соседними NN- интервалами;
* средний, максимальный, минимальный NN.

Проводился частотный анализ параметров:

* мощность очень низкой частоты VLF, мощность низкой частоты LF, мощ­ность высокой частоты HF;
* соотношение LF/HF - отражает состояние вегетативного баланса.

Сравнительный анализ показателей ВСР позволил выявить отличия в раз­личные периоды суток (табл. 1).

Так, более высокие значения были отмечены в утренние часы по сравне­нию с ночными по показателю SDNN, SDANN, триангулярному индексу и бо­лее низкие - pNN50, RMSSD, SDSD, среднему, максимальному и минимально­му NN (р<0,05). Отличия установлены при оценке параметров за весь период исследования и ночные часы по SDNN, SDANN, NN50 count, триангулярному индексу, среднему и минимальному NN (р<0,05). А также за весь период ис­следования и в утреннее время по SDNN, SDANN, NN50 count, среднему, мини­мальному и максимальному NN (р<0,05).

По данным авторегрессионного анализа пик ОНЧ (ULF) составил 0,00 (0,002; 0,00) Гц и Р - 129 (117; 144) мс2; пик НЧ (LF) - 0,07 (0,055; 0,09) Гц, Р - 0,000 (0,00; 1,0) мс2, Р норм - 49,93 (44,16; 56,89); пик ВЧ (HF) - 0,21 (0,180; 0,25) Гц, Р - 0,00 (0,00; 1,0) мс2, Р норм - 50,07 (43, 11; 53,84).

По данным преобразования Фурье пик ОНЧ (ULF) составил 0,00 (0,001; 0,00) Гц и Р - 1810,5 (1448; 2056) мс2; пик НЧ (LF) - 0,12 (0,124; 0,12) Гц, Р - 912 (624; 1136) мс2, Р норм - 44,96 (38,33; 49,48); пик ВЧ (HF) - 0,25 (0,25; 0,25) Гц, Р - 1001 (740; 1489) мс2 и Р норм - 55,04 (50,52; 61,7).

Отношение НЧ/ВЧ (HL/HF) по данным авторегрессионного анализа соста­вило 1,0 (0,79; 1,32); преобразования Фурье - 0,82 (0,62; 0,98).

Установлено, что у пациентов с редкими тонико-клоническими присту­пами по сравнению с отсутствием таковых наблюдались более высокая ЧСС (Р=0,01), изменения триангулярного индекса в утренние часы (Р=0,029). Разли­чия выявлены у пациентов с редкими в сравнении со средней частоты тонико­клоническими приступами по показателю максимального интервала в ночное время NN (Р=0,008) и за весь период исследования (Р=0,014).

Выявлены различия по показателям пиков НЧ (LF) и ВЧ (HF) и отношения НЧ/ВЧ (HL/HF) в зависимости от выраженности пупилломоторной дисфункции (Р=0,024).

При оценке параметров в зависимости от латерализации эпилептиформ­ной активности на ЭЭГ установлены различия при локализации региональной эпилептиформной активности в левом и правом полушариях головного мозга, которые проявлялись изменениями за весь период исследования циркадного

Таблица 1

Показатели ВСР у пациентов с эпилепсией, Me (25%о; 75%о)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Длительность исследования** | | | **Р** |
| **24 часа** | **Ночные часы (1:00-5:00)** | **Утренние часы (8:00-12:00)** |
| SDNN | 144 (116; 177) | 84 (68; 96) | 120  (4; 148) | Р1=0,00003  Р2=0,029  Р3=0,008 |
| SDANN | 124  (100; 152) | 44 (36; 56) | 84 (56; 116) | Р1=0,000004  Р2=0,0027  Р3=0,000126 |
| SDNN-индекс | 68 (48; 72) | 64 (48; 72) | 64 (40; 80) | Р1>0,05  Р2>0,05  Р3>0,05 |
| Триангулярный индекс | 0,3  (0,25; 0,37) | 0,2 (0,17; 0,25) | 0,29  (0,25; 0,39) | Р1=0,00003  Р2>0,05  Р3=0,00001 |
| NN50 count | 12472  (7115; 16842) | 2886 (1192; 4462) | 1156,5 (454; 1872) | Р1=0,00003  Р2=0,000003  Р3=0,012 |
| pNN50 | 12  (6; 17) | 19  (7; 31) | 6 (2; 14) | Р1>0,05  Р2>0,05  Р3>0,05 |
| RMSSD | 36 (28; 48) | 48 (32; 60) | 28 (20; 44) | Р1>0,05  Р2>0,05  Р3=0,023 |
| SDSD | 24 (20; 28) | 28 (20; 28) | 20 (12; 24) | Р1>0,05  Р2>0,05  Р3=0,04 |
| Средний NN | 788 (736; 844) | 940 (864; 1028) | 700 (676; 776) | Р1=0,0015  Р2=0,019 Р3=0,00001 |
| Максимальный NN | 1460 (1356; 1600) | 1404 (1316; 1588) | 1200 (1064; 1444) | Р1>0,05 Р2=0,0019 Р3=0,012 |
| Минимальный NN | 416 (388; 428) | 592 (540; 644) | 440 (408; 464) | Р1=0,000001  Р2=0,03 Р3=0,00001 |

Примечания: Р1 - различия между показателями за весь период заболевания и ночными часами; Р2 - различия между показателями за весь период заболевания и утренними часами; РЗ - различия между показателями в ночные и утренние часы.

индекса (Р=0,014), SDNN (Р=0,013) и SDANN (Р=0,006), в ночные часы SDSD (Р=0,04) и утренние часы по показателю циркадного индекса (Р=0,006), пика (Нч (LF), Гц (Р=0,027)).

Пациенты с региональной эпилептиформной активностью в правом по­лушарии и эпилептиформной генерализованной билатерально-синхронной активностью на ЭЭГ отличались по показателю циркадного индекса (Р=0,047), SDANN (Р=0,047), SDSD (Р=0,047) за весь период исследования, SDSD в ночные часы (Р=0,047) и циркадного индекса в утренние часы (Р=0,047).

При анализе параметров вариабельности сердечного ритма в зависимо­сти от количества принимаемых противоэпилептических препаратов не вы­явлено различий (Р>0,05).

Таким образом, у пациентов с эпилепсией в межприступном периоде от­мечены изменения вегетативной регуляции сердечного ритма в зависимости от времени суток. В ночные часы отмечено снижение общей вегетативной ак­тивности, низкочастотных компонент (Р<0,008), увеличение высокочастотных компонент вариабельности, что отражает парасимпатическую активность, и средних, минимальных и максимальных интервалов NN (Р<0,05). При нали­чии редких тонико-клонических приступов наблюдались более высокая ЧСС (Р=0,01), изменения общей регуляции вариабельности сердечного ритма в утренние часы (триангулярный индекс, Р=0,029). Пациенты с редкими тони­ко-клоническими приступами в сравнении со средней частоты отличались по показателю максимального интервала NN в ночное время (Р=0,008) и за весь период исследования (Р=0,014). Изменялось состояние вегетативного баланса у пациентов в зависимости от выраженности пупилломоторной дисфункции по показателям пиков НЧ (LF) и ВЧ (HF) и отношения НЧ/ВЧ (HL/HF), Р=0,024, соответственно. При оценке изменений параметров вариабельности сердеч­ного ритма в зависимости от латерализации эпилептиформной активности на ЭЭГустановлены различия при локализации региональной эпилептиформной активности в левом и правом полушариях головного мозга по показателям об­щей вегетативной активности и низкочастотных компонент вариабельности, циркадного индекса (Р<0,05), а также региональной эпилептиформной актив­ности в правом полушарии головного мозга и эпилептиформной генерали­зованной билатерально-синхронной активности по показателям циркадного индекса, низкочастотных компонент вариабельности (Р=0,047), отклонения разностей между соседними NN-интервалами за весь период исследования и в ночные часы, а также циркадного индекса в утренние часы (Р<0,05).

Исследование церебральной гемодинамики по данным транскраниаль­ного дуплексного сканирования. Регистрация параметров мозгового крово­тока проводилась неинвазивно с использованием ультразвуковой диагно­стической системы Philips HD 11 ХЕ (США) в левой средней мозговой артерии на глубине от 45 до 60 мм. Все участники обследованы в утреннее время, в период 8-11 часов, с целью минимизации суточных колебаний динамиче­ской церебральной ауторегуляции. В течение не менее 12 часов до исследо­вания были исключены физическая нагрузка, употребление кофе, прием ал­коголя, обильной еды. Измерение проводилось в помещении с минимальной визуальной или акустической стимуляцией при температуре от 22 до 24° С. До начала исследования испытуемые находились в положении лежа на спине в течение 15 минут, измерялись артериальное давление, частота сердечных сокращений.

При выполнении гиперкапнической пробы с задержкой дыхания испыту­емые проходили 6 циклов задержки и восстановления дыхания. Цикл состоял из фаз: ритмичное дыхание (поочередный вдох и выдох в течение 3 с каждый) в течение 18 с; задержка дыхания на выдохе в течение 15 с; восстановление дыхания (самопроизвольное дыхание без инструкций по дыханию) в течение 15 с. Показатели измеряли в фоне; в период задержки дыхания каждого цик­ла; в конце каждой минуты пятиминутного периода. Проводилось измерение уровня сатурации кислорода капиллярной крови с помощью пульсоксиметра.

Анализировались показатели мозгового кровотока:

* Vps - пиковая систолическая скорость кровотока, см/с;
* Ved - максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, см/с;
* ТАМХ - средняя по времени максимальная скорость кровотока, см/с;
* АТ - время ускорения;
* IR - индекс периферического сопротивления;
* PI - пульсационный индекс.

В табл. 2 представлены показатели кровотока в средней мозговой артерии при проведении гиперкапнической пробы в группе пациентов с эпилепсией. Сравнительный анализ параметров кровотока у пациентов с фармакорези­стентным течением заболевания по сравнению с пациентами без резистент­ности выявил различия по показателю IR (Р=0,04).

Оценка пациентов с эпилепсией в зависимости от литерализации эпилеп­тиформной активности на ЭЭГ показала отличия по показателю АТ на 3-м ци­кле пробы (Р=0,037).

Следовательно, сравнительный анализ параметров кровотока у пациен­тов с эпилепсией с фармакорезистентным течением заболевания по сравне­нию с пациентами без резистентности к лекарственным препаратам позво­лил установить изменения в фоне по показателю индекса периферического сопротивления (IR) и пульсационного индекса (PI) (Р=0,04). Различия в группе пациентов с эпилепсией в зависимости от литерализации эпилептиформной активности установлены по показателю времени ускорения (Р=0,04). Прово­дится дальнейший набор пациентов с эпилепсией и здоровых лиц.

Таблица 2

Показатели кровотока в средней мозговой артерии у пациентов с эпилепсией, Me (25%o; 75%o)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Артерия** | **Левая средняя мозговая артерия** | | | | | |
| **Параме­тры кро­вотока** | **Vps** | **Ved** | **ТАМХ** | **АТ** | **IR** | **PI** |
| Фон | 97,4  (87,3; 107) | 41,4 (37,7; 47,8) | 64 (56,7; 67,2) | 0,08 (0,08; 0,09) | 0,56 (0,52; 0,61) | 0,86 (0,74; 1,01) |
| 1 | 95,0 (79,9; 98,7) | 38,8 (31,6; 43,4) | 57,3 (48,4; 63,0) | 0,08 (0,07; 0,09) | 0,56 (0,52; 0,61) | 0,88 (0,75; 1,14) |
| 2 | 88,2 (77,1; 99,2) | 36,55  (32,8; 42,1) | 52,65  (47,0; 62,9) | 0,09 (0,08; 0,09) | 0,55 (0,50; 0,60) | 0,86 (0,82; 1,05) |
| 3 | 85,35 (77,5; 94,8) | 37,15  (32,5; 40,8) | 54,3  (46; 56,7) | 0,07 (0,07; 0,09) | 0,59 (0,53; 0,64) | 0,9 (0,78; 1,18) |
| 4 | 87,3 (83,55; 94,8) | 35,95  (32,6; 41,2) | 53,25  (46,7; 58,3) | 0,07 (0,07; 0,08) | 0,57 (0,53; 0,61) | 0,91 (0,85; 1,06) |
| 5 | 87,3 (82,5; 94,3) | 38,0 (33,8; 43,9) | 53,05  (46,4; 61,5) | 0,07  (0,05; 0,09)\* | 0,56 (0,53; 0,61) | 0,91  (0,8; 1,09) |
| 6 | 85,55 (78,0; 98,3) | 41,45 (34,2; 49,1) | 59,45  (48,4; 66,7) | 0,07 (0,06; 0,09) | 0,55 (0,54; 0,503) | 0,92  (0,8; 1,0) |
| 1 | 90,6  (80,3; 104) | 40,8 (33,5; 48,3) | 59,45  (48,4; 66,7) | 0,08 (0,08; 0,09) | 0,53 (0,506; 0,61) | 0,79 (0,74; 1,04) |
| 2 | 85,1 (77,7; 105) | 44,7 (32,7; 49,6) | 54,0  (49,5; 70,5) | 0,07 (0,06; 0,09) | 0,53 (0,53; 0,55) | 0,8 (0,73; 0,94) |
| 3 | 86,9 (78,0; 105,0) | 41,3 (36,4; 47,4) | 55,25  (51,0; 67,8) | 0,08 (0,07; 0,09) | 0,54 (0,49; 0,58) | 0,82 (0,75; 0,96) |
| 4 | 92,4  (80,7; 101) | 41,25 (37,3; 46,7) | 58,6 (49,1; 64,4) | 0,08 (0,07; 0,08) | 0,54 (0,51; 0,61) | 0,87 (0,76; 1,03) |
| 5 | 89,5 (83,4; 105) | 41,35 (34,7; 45,2) | 58,45  (50,4; 68,4) | 0,08 (0,07; 0,09) | 0,54 (0,50; 0,58) | 0,86 (0,71; 1,03) |

Примечание: Р - сравнительный анализ параметров кровотока в фоне и во время пробы с задержкой дыхания, а также после пробы.

Таким образом, в результате клинической оценки данных ЭЭГ, МРТ у па­циентов с эпилепсией симптоматическая форма заболевания установлена в 32,4% случаев (12 человек), неуточненная - в 67,6% (25 человек). Длитель­ность заболевания составила 10 (5,0; 14) лет. Возраст дебюта заболевания - 16 (11; 19) лет. Фармакорезистентная форма эпилепсии установлена в 63% (23 человека) случаев.

По результатам оценки вегетативной функции у обследованных пациентов с эпилепсией установлены признаки вегетативной дисфункции в 56,7% наблю­дений. Гастроинтестинальная дисфункция определена в 64,9% наблюдений, симптомы ортостатической непереносимости - в 54,1%, изменения зрачковой (пупилломоторной) функции - в 51,4%, секретомоторной - в 35,1%, вазомо­торной - в 16,2% и функции мочевого пузыря - в 13,5%. Сравнительный ана­лиз изучаемых показателей при фармакорезистентном течении заболевания по сравнению с пациентами с отсутствием резистентности к противоэпилеп- тической терапии не выявил различий (р>0,05). При сравнительном анализе показателей объективной оценки вегетативных нарушений с применением шкалы COMPASS 31 в группе пациентов с эпилепсией по сравнению со здоро­выми лицами установлены более выраженные изменения по симптомам ор­тостатической непереносимости (р=0,02), гастроинтестинальной (р=0,0001) и пупилломоторной функций (р=0,003).

У пациентов с эпилепсией в 18,9% случаев установлены признаки депрес­сии. В 54,1% наблюдений выявлены тревожные расстройства. Расстройства сна установлены в 48,6%, дневная сонливость отмечена в преобладающем большинстве случаев (91,9% наблюдений).

При визуальном анализе ЭЭГ патологические формы активности выявле­ны в 78,4% случаев. Региональная эпилептиформная активность - в 54,1%, в левом полушарии - в 40,5% наблюдений, в правом - 13,5%. Региональная медленноволновая активность зарегистрирована в 24%, при этом в 21,6% - в левом, в 5,4% - в правом полушарии головного мозга. Генерализованная медленноволновая активность установлена в 16,2% случаев. Генерализован­ная эпилептиформная активность установлена в 8,1% случаев.

При сравнительной оценке вызванной биоэлектрической активности го­ловного мозга по данным коротколатентных стволовых вызванных потенци­алов в группе пациентов с эпилепсией по сравнению с контрольной группой выявлены различия в длительности латентного периода пика III и латентного периода интервала I-III слева (Р<0,05), что свидетельствует о наличии призна­ков изменения проводимости слуховых стволовых структур на медуллопон- тинном уровне слева.

Анализ среднелатентных акустических стволовых вызванных потенциалов указывает на изменение компонентов, генерируемых подкорковыми структу­рами головного мозга. Более высокие значения компонента Na, генерируе­мого таламусом, и компонента Ра, генерируемого структурами центрального слухового пути височной доли, были характерны для пациентов с эпилепсией по сравнению с контрольной группой (Р=0,04-0,004).

При оценке показателей длиннолатентного вызванного слухового потен­циала (волна Р300) установлены изменения пика РЗ, генерируемого гиппо­кампальным комплексом, что свидетельствует о нарушениях на когнитивном этапе обработки информации у пациентов с эпилепсией по сравнению с кон­трольной группой (р>0,05).

Анализ результатов визуальной оценки MPT-изображений позволил уста­новить структурные изменения головного мозга в 48,6% случаев. При этом причиной симптоматической эпилепсии структурные изменения явились в 32,4% наблюдений.

По данным количественного анализа MPT-изображений установлено, что при более позднем дебюте эпилепсии отмечался больший объем заднего (р=0,002) и переднего сегментов мозолистого тела (р=0,003). При большей длительности эпилепсии отмечался меньший объем заднего сегмента мозоли­стого тела (р=0,006). Анализ структур головного мозга в зависимости от степе­ни вегетативных нарушений показал, что при большей степени вегетативных нарушений отмечался меньший объем коры правого полушария (р=0,007) и суммарно обоих полушарий (р=0,006). Выявлены тенденции, не являющиеся статистически значимыми ввиду множественности сравнений (0,01<р<0,05): чем старше возраст дебюта заболевания, тем больше объем белого вещества левого полушария мозжечка, левой скорлупы, заднего и центрального сег­ментов мозолистого тела); чем младше возраст дебюта эпилепсии, тем боль­ше объем IV желудочка; чем большая длительность заболевания, тем меньше объем переднего сегмента мозолистого тела; чем выше степень вегетативных нарушений, тем меньше объем правой скорлупы, правого бледного шара, коры левого полушария, объема белого вещества правого полушария и обо­их полушарий, а также общий объем серого вещества. При оценке объемов структур головного мозга у пациентов с эпилепсией в зависимости от време­ни возникновения приступов (во время бодрствования, ночью, ночью и днем) различий не выявлено (р>0,05).

У пациентов с эпилепсией в межприступном периоде отмечены измене­ния вегетативной регуляции сердечного ритма в зависимости от времени суток. В ночные часы отмечено снижение общей вегетативной активности, низкочастотных компонент (Р<0,008), увеличение высокочастотных компо­нент вариабельности, что отражает парасимпатическую активность, и сред­них, минимальных и максимальных интервалов NN (Р<0,05). При наличии редких тонико-клонических приступов наблюдались более высокая ЧСС (Р=0,01), изменения общей регуляции вариабельности сердечного ритма в утренние часы (триангулярный индекс, Р=0,029). Пациенты с редкими тони­ко-клоническими приступами в сравнении со средней частоты отличались по показателю максимального интервала NN в ночное время (Р=0,008) и за весь период исследования (Р=0,014). Изменялось состояние вегетативного баланса у пациентов в зависимости от выраженности пупилломоторной дисфункции по показателям пиков НЧ (LF) и ВЧ (HF) и отношения НЧ/ВЧ (HL/HF), Р=0,024, соответственно. При оценке изменений параметров вариабельности сердеч­ного ритма в зависимости от латерализации эпилептиформной активности на ЭЭГустановлены различия при локализации региональной эпилептиформной активности в левом и правом полушариях головного мозга по показателям об­щей вегетативной активности и низкочастотных компонент вариабельности, циркадного индекса (Р<0,05), а также региональной эпилептиформной актив­ности в правом полушарии головного мозга и эпилептиформной генерали­зованной билатерально-синхронной активности по показателям циркадного индекса, низкочастотных компонент вариабельности (Р=0,047), отклонения разностей между соседними NN-интервалами за весь период исследования и в ночные часы, а также циркадного индекса в утренние часы (Р<0,05). Срав­нительный анализ параметров кровотока по данным транскраниального ду­плексного сканирования у пациентов с эпилепсией с фармакорезистентным течением заболевания по сравнению с пациентами без резистентности к ле­карственным препаратам позволил установить изменения в фоне по показа­телю индекса периферического сопротивления (IR) и пульсационного индекса (PI) (Р=0,04). Различия в группе пациентов с эпилепсией в зависимости от лите­рализации эпилептиформной активности установлены по показателю време­ни ускорения (Р=0,04).

**Заключение**

Проведен анализ показателей вегетативной регуляции сердечно-сосу­дистой системы по данным вариабельности сердечного ритма у пациентов с эпилепсией в зависимости от характеристик заболевания, назначаемой про- тивоэпилептической терапии.

У пациентов с эпилепсией в межприступном периоде отмечены измене­ния вегетативной регуляции сердечного ритма в зависимости от времени суток. В ночные часы наблюдалось снижение общей вегетативной актив­ности, низкочастотных компонент (Р<0,008), увеличение высокочастотных компонент вариабельности, что отражает парасимпатическую активность, и интервалов NN (Р<0,05). При наличии редких тонико-клонических приступов наблюдались более высокая ЧСС (Р=0,01), изменения общей регуляции вари­абельности сердечного ритма в утренние часы (Р=0,029). Пациенты с редкими и со средней частоты тонико-клоническими приступами отличались по пока­зателю максимального интервала NN в ночное время (Р=0,008) и за весь пе­риод исследования (Р=0,014). Изменялось состояние вегетативного баланса у пациентов в зависимости от выраженности пупилломоторной дисфункции по показателям пиков НЧ (LF) и ВЧ (HF) и отношения НЧ/ВЧ (HL/HF) (Р=0,024).

При оценке изменений параметров вариабельности сердечного ритма в зависимости от латерализации эпилептиформной активности на ЭЭГ уста­новлены различия при локализации региональной эпилептиформной актив­ности в левом и правом полушариях головного мозга по показателям общей вегетативной активности и низкочастотных компонент вариабельности, цир­кадного индекса (Р<0,05), а также региональной эпилептиформной активно­сти в правом полушарии головного мозга и эпилептиформной генерализо­ванной билатерально-синхронной активности по показателям циркадного индекса, низкочастотных компонент вариабельности (Р=0,047), отклонения разностей между соседними NN-интервалами за весь период исследования и в ночные часы, а также циркадного индекса в утренние часы (Р<0,05). Ана­лиз параметров вариабельности сердечного ритма в зависимости от количе­ства принимаемых противоэпилептических препаратов не выявил различий (Р>0,05).

Сравнительный анализ параметров кровотока по данным транскраниаль­ного дуплексного сканирования у пациентов с эпилепсией с фармакорези­стентным течением заболевания по сравнению с пациентами без резистент­ности к лекарственным препаратам позволил установить изменения в фоне по показателю индекса периферического сопротивления и пульсационного индекса (Р=0,04). Различия в группе пациентов с эпилепсией в зависимости от латерализации эпилептиформной активности установлены по показателю времени ускорения (Р=0,04).

**Литература**

1. Fisher, R.S. A practical clinical definition of epilepsy // Epilepsia. - 2014. - Vol. 55, No. 4. - P. 475-482.
2. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach / A.K. Ngugi, C. Bottomley, I. Kleinschmidt, J.W. Sander [et al.] // Epilepsia. - 2010. - Vol. 51, No. 5, -P. 883-890.
3. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies / K.M. Fiest, K.M. Sauro, S.Wiebe [et al.] // Neurolog. - 2016. - Vol. 88, No. 3. - P. 296-303.
4. Organization WH: Epilepsy: a public health imperative. 2019.
5. Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention / T. Tomson, E. Beghi, A. Sundqvist [et al.] // Epilepsy Research. - 2004. - Vol. 60, No. 1. - P. 1-16.
6. Оценка экономического ущерба вследствие преждевременной смертности трудоспособного населения в Республике Беларусь / И.И. Новик, Н.В. Ростовцев, И.Б. Марченкова [и др.] // Вопросы информатизации и организации здравоохранения. - 2017. - № 1. - С. 23-27.
7. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality / О. Devinsky, T. Spruill, D. Thurman [et al.] // Neurology. - 2016. - Vol. 86, No. 8. - P. 779-786.
8. Cause-Specific Mortality in Epilepsy: A Cohort Study of More Than 9,000 Patients Once Hospitalized for Epilepsy / L. Nilsson, T. Tomson, B.Y. Farahmand [et al.] // Epilepsia. - 1997. - Vol. 38, No. 10. - P. 1062-1068.
9. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Elveback, L.R. Mortality in Patients with Epilepsy / W.A. Hauser, J.F. Annegers, L.R. Elveback // Epilepsia. - 1980. - Vol. 21, No 4. - P. 399-412.
10. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: Multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort / S.D. Lhatoo, A.L. Johnson, D.M. Goodridge [et al.] // Annals of Neurology. - 2001. - Vol. 49, No. 3. - P. 336-344.
11. Dham, B.S. The Epidemiology of Status Epilepticus in the United States / B.S. Dham, K. Hunter, F. Rincon // Neurocritical Care. - 2014. - Vol. 20, No. 3. - P. 476-483.
12. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society / C.T. Harden, D. Gloss, J. Buchhalter [et al.] // Neurology. - 2017. - Vol. 88. - P. 1674-1680.
13. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy / L. Nashef, E.L. So, P. Ryvlin [et al.] // Epilepsia. - 2012. - Vol. 53, No. 2. - P. 227-233.
14. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Terminology and Definitions / L. Nashef, E.L. So, P. Ryvlin [et al.] // Epilepsia. - 1997. - Vol. 38. - P. S-S8.
15. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory / C.M. DeGiorgio, P. Miller, S. Meymandi [et al.] // Epilepsy & Behavior. - 2010. - Vol. 19, No. 1. - P. 78-81.
16. Moseley, B.D. The SUDEP Risk Inventory: Association with postictal generalized EEG suppression / B.D. Moseley, C.M. DeGiorgio // Epilepsy Research. - 2015. - Vol. 117. - P. 82-84.
17. SUDEP in Spain: first case series and epidemiological analysis / A. Sanchez- Larsen, I. Femandez-Perez, A. Principe [et al.] // Seizure: European Journal of Epilepsy. - 2019. - Vol. 69. - P. 258-264.
18. The analysis of circadian rhythm of heart rate variability in patients with drug­resistant epilepsy / Z. Yang, H. Liu, F. Meng [et al.] // Epilepsy Research. - 2018. <https://doi.Org/10.1016/j.eplepsyres.2018.08.002>
19. Postmortem investigation of lamotrigine concentrations / M.G. Pricone, O.H. Drummer, K.Opeskin [et al.] // J. Forensic Sci. - 2000. - Vol. 45, No. 1. - P. 11-15.
20. Cause-specific mortality in adult epilepsy patients from Tyrol, Austria: hospital­based study C.A. Granbichler, W. Oberaigner, G. Kuchukhidze [et al.] // Journal of Neurology. - 2015. - Vol. 262, No. 1. - P. 126-133.
21. Kindled seizures activate both branches of the autonomic nervous system / J.H. Goodman, R.W. Homan, I.L. Crawford // Epilepsy Research. - 1999. - Vol. 34, No. 2-3. - P. 169-176.
22. Myers, K.A. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? / K.A. Myers, S. Sivathamboo, P. Perucca // Epilepsia. - 2018. - Vol. 59, No. 12. - P. 2169-2178.
23. Time-frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin / V. Novak, A.L. Reeves, P. Novak [at al.] // Journal of the Autonomic Nervous System. -1999. - Vol. 77, No. 2-3. - P. 195-202.
24. Opeskin, K. Does cardiac conduction pathology contribute to sudden unexpected death in epilepsy? / K. Opeskin, A. Thomas, S.F. Berkovic // Epilepsy Research. - 2000. - Vol. 40, No. 1. - P. 17-24.
25. Constantinescu, V.M. Heart Rate Variability and Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients / V.M. Constantinescu, I. Constantinescu, D.I. Cuciureanu // Transl Neurosci. - 2019. - Vol. 10. - P. 223-232.
26. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs / P.A. Lotufo, L. Valiengo, I.M. Bensenor [et al.] // Epilepsia. - 2012. - Vol. 53, No. 2. - P. 272-282.
27. Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy / B. Wandschneider, M. Koepp, C. Scott [et al.] // Brain Pathology. - 2015. - Vol. 138, No. 10. - P. 2907-2919.
28. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.
29. Can Comorbidity Be Measured By Questionnaire Rather than Medical Record Review? / J.N. Katz, O. Sangha, A.H. Fossel [et al.] // Med Care . - 1996. - Vol. 34, № 1. - P. 73-84.

УДК 616.853-039.13

Куликова С.Л., Лихачев С.А.

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

Kulikova S., Likhachev S.

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

Мутации в гене KCNT1 и аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия: описание двух случаев

Mutations in the KCNT1 Gene and Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy: Two Case Reports

Резюме

Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (АДНЛЭ) - это семей­ная идиопатическая фокальная эпилепсия, характеризующаяся кластерными припадками, исходящими из лобной доли коры головного мозга во время медленного сна. Причина заболевания - мутации в таких генах, как DEPDC5, CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2, KCNT1 и CRH. Мутации в гене KCNT1 встречаются менее чем у 5% пациентов с АДНЛЭ.

**Цель.** Проанализировать течение АДНЛЭ у 2 пациенток с мутациями в гене KCNT1.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находятся 2 девочки с мута­циями в гене KCNT1: с.2630С> T (p.A877V) и c.1193G> A (p.R398Q).

**Результаты.** Возраст начала эпилепсии - 2 года. У обоих пациенток на­блюдались ночные гипермоторные приступы с кластерным течением от 5 до 7 приступов за ночь. В одном случае также были редкие ежедневные при­ступы. У одной девочки (с.2630С>Т (p.A877V)) судороги купировались комби­нацией леветирацетама и вальпроевой кислоты (но приступы учащались при приеме карбамазепина). У другой эпилепсия имела фармакорезистентное течение: карбамазепин, вальпроевая кислота, леветирацетам, топирамат, ла­мотриджин оказались неэффективными. Психиатрические и поведенческие проблемы были умеренными у одной пациентки с фармакорезистентным течением. В одном случае использовалась стимуляцией блуждающего нерва (VNS). Через год приступы стали реже на 50-75%.

**Заключение.** Наиболее благоприятное течение эпилепсии наблюдалось у па­циентки с мутацией с.2630С>Т (p.A877V). VNS может быть эффективным сред­ством для лечения фармакорезистентной АДНЛЭ.

**Ключевые слова:** ночная лобная эпилепсия, KCNT1, стимуляция блуждающе­го нерва.

Abstract

Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) is a family idiopathic focal epilepsy characterized by cluster seizures emanating from the frontal lobe of the cerebral cortex during slow sleep. The cause of the disease is some mutations in the genes such as: DEPDC5, CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2, KCNT1 and CRH. Mutations in the KCNT1 gene occur in less than 5% of patients with ADNFLE.

**Objective.** To analyze the course of ADNLE in 2 patients with some mutation in the KCNT1 gene.

**Materials and methods.** Under our supervision there are 2 girls with some mutation in the KCNT1 gene: c.2630C>T (p.A877V), c.1193G>A (p.R398Q). In all the cases, the mutations were de novo.

**Results.** The age of epilepsy onset was 2 years old. All the patients had nighttime hypermotor attacks with a cluster course from 5 to 7 attacks per night. One patient had rare daily attacks. One patient had pharmacoresistant course: carbamazepine, valproic acid, levitiracetam, topiromat, lamotrigine were not effective. In one patient’s (c.2630C>T (p.A877V)) seizures were stopped by the combination of levitiracetam and valproic acid (but seizures became more frequent with carbamazepine intake). Psychiatric and behavioral problems were moderate in one patient with pharmacoresistant course. Vagal nerve stimulation (VNS) therapy was used in one case. In 1 year the seizures became less frequent by 50-75%.

**Conclusion:** The most favorable course of epilepsy is observed in our patient with mutation с.2630С>Т (p.A877V). VNS can be an effective treatment for pharmacoresistant ADNFLE.

**Keywords:** nocturnal frontal epilepsy, KCNT1, vagus nerve stimulation.

Введение

Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (АДНЛЭ) - семейная идиопатическая фокальная эпилепсия, характеризующаяся кластерными гипермоторными приступами, исходящими из лобной доли коры головного мозга в фазу медленного сна. Первая мутация была выявлена в гене CHRNA4, кодирующем альфа4-субъединицу нейронального никотинового ацетилхоли­нового рецептора [24]. На сегодняшний день установлен ряд генов, мутации в которых являются причиной заболевания: DEPDC5, CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2, KCNT1 и CRH (табл. 1) [1,9, 11-31].

**Цель исследования**

Описание клинических проявлений и эффективности терапии у двух паци­енток с АДНЛЭ, причиной которой явились мутации в гене KCNT1.

**Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находились 2 пациентки женского пола 12 и 13 лет с мутациями в гене KCNT1 gene: с.2630С>Т (p.A877V) и c.1193G>A (p.R398Q). В обоих случаях мутации были диагностированы de novo.

**Результаты**

Пациентка 1. На момент анализа данных пациентке было 12 лет. Дебют эпи­лепсии отмечен в возрасте 2 лет в виде ночных гипермоторных приступов. Во время приступа девочка просыпалась, кричала, вставала на четвереньки, запрокидывала голову, раскачивалась, не реагировала на обращенную речь, дрожала всем телом, на лице наблюдалось выражение ужаса. Утром амнези- ровала события ночи. Максимальная частота приступов достигала 5 за ночь. Повторялись каждые 1-2 месяца. Дневные приступы отсутствовали. Перина­тальный и наследственный анамнез не отягощены. Двигательное и речевое развитие не страдало. На момент написания публикации ребенок учится по общеобразовательной программе. Из сопутствующей патологии - нейро­сенсорная тугоухость 1-й степени. При МРТ-исследовании головного мозга структурной патологии не выявлено. По данным ночного видео-ЭЭГ-монито- ринга интериктально зарегистрирована эпилептиформная активность в пра­вых лобно-височных отведениях, приступы не зафиксированы. По результа­там генетического обследования выявлена мутация в гене KCNT1, с.2630С>Т (p.A877V), при секвенировании по Сенгеру подтвержден статус мутации de novo. С учетом семиотики приступов, данных электроэнцефалографии и вы­явленной мутации был установлен диагноз «ночная лобная эпилепсия». Пер­воначально для купирования приступов был назначен препарат вальпроевой кислоты, который оказался частично эффективен. При добавлении карбама­зепина отмечена отрицательная динамика в виде учащения приступов. При комбинации вальпроевой кислоты и леветирацетама достигнут полный кон­троль над приступами. Период ремиссии к моменту анализа данных составил 4 года.

Пациентка 2, 13 лет. Болеет с двухлетнего возраста, когда впервые воз­никли приступы во время сна в виде пробуждения, сглатывающих движений, психомоторного возбуждения, возможно, со зрительными галлюцинациями устрашающего характера (говорила о темной высоте), с тоническим напряже­нием конечностей. Во время приступа ребенок в сознании, пытается отвечать на вопросы. Частота приступов достигала 20 за ночь. С 7 лет отмечены редкие

дневные приступы в виде дезориентации, чувства страха. Интервал между приступами в дебюте заболевания - 2-3 дня. Также с первых лет жизни отме­чено нарушение психоречевого развития. На момент анализа данных ребенок имеет умеренную степень умственной отсталости. Двигательных нарушений нет. По данным МРТ головного мозга патологических отклонений не выявлено. При ЭЭГ-исследовании интериктально зарегистрировано продолженное за­медление над правой лобной областью, иктально - эпилептиформная актив­ность по морфологии спайк-медленная волна над правым лобно-височным регионом. При проведении генетического обследования выявлена мутация в гене KCNT1, c.1193G>A (p.R398Q), при секвенировании по Сенгеру установ­лен статус мутации de novo. С учетом семиотики приступов, данных ЭЭГ, вы­явленной мутации был установлен диагноз «ночная лобная эпилепсия». Для купирования приступов применяли следующие лекарственные средства: кар­бамазепин - в дебюте заболевания наблюдалась ремиссия в течение 1 года

Характеристика пациентов с АДНЛЭ и мутациями в гене KCNT1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Пациент 1** | **Пациент 2** |
| **Пол** | **женский** | **женский** |
| KCNTl-мутация | с.2630С>Т (p.A877V) | c.1193G>A (p.R398Q) |
| Дебют эпилепсии | 2 года | 2 года |
| Семиотика приступов | Ночные гипермоторные | |
| Максимальная частота приступов за ночь | 5 | 7 |
| Дневные приступы | Нет | Да, редкие, с 7 лет |
| Интериктальное ЭЭГ | Спайк-волновые комплек­сы над правым лобно-ви­сочным регионом | Продолженное замедление в правой лобной области |
| Иктальное ЭЭГ | Не зарегистрировано | Спайк-волновые комплек­сы над правым лобно-ви­сочным регионом |
| Фармакорезистентность | Нет. Приступы купированы при приеме вальпроевой кислоты в сочетании с леветирацетамом | Да |
| Когнитивные нарушения | Нет | Умеренная умственная отсталость |
| VNS-терапия | Не применялась | Применялась |
| Эффективность  VNS-терапии | - | Снижение частоты присту­пов на 50-75% спустя 1 год после имплантации |

с последующим возобновлением приступов; препараты вальпроевой кисло­ты - ремиссия в течение 18 месяцев, сочетание вальпроевой кислоты и топи­рамата - ремиссия в течение 1 года, вальпроевая кислота и ламотриджин - не эффективны, повторное введение карбамазепина и сочетание его с леветира­цетамом - без эффекта. Учитывая фармакорезистентное течение эпилепсии, в возрасте 10 лет девочке имплантировали стимулятор блуждающего нерва. Были установлены параметры стимуляции: сила тока 2,25 мА, период вклю­чения 30 сек., период выключения 1,1 сек. Катамнез наблюдения составил 3 года. Спустя 1 год стимуляции эффективность терапии оценена как сниже­ние частоты приступов на 50-75% при неизменной противосудорожной тера­пии. Аналогичная эффективность отмечена и спустя 3 года наблюдения.

Обобщенная информация об описанных наблюдениях представлена в та­блице.

**Обсуждение**

Первоначально АДНЛЭ отнесли к классу каналопатий, так как первыми были идентифицированы мутации в генах, кодирующих субъединицы нико­тиновых ацетилхолинорецепторов (CHRNA4, CHRNB2 и CHRNA2) и позднее в калиевых каналах (KCNT1). Однако недавние исследования показали, что АДНЛЭ, которая обусловлена мутациями в гене DEPDC5, не имеет очевидных функциональных связей с ионными каналами [17].

Наиболее частой причиной АДНЛЭ являются мутации в генах, кодирую­щих субъединицы N-ацетилхолинорецепторов - CHRNA4 (20q13.33), CHRNB2 (1q21.3) и CHRNA2 (8p21) [2]. Пенетрантность составляет 60-80% [31]. Ацетил­холин играет важную роль в активации коры, особенно при пробуждении [16]. При взаимодействии ацетилхолина с рецептором ионные каналы открывают­ся, что обеспечивает вход катионов внутрь клетки. Открытие канала приво­дит к деполяризации мембраны, вызывающей постсинаптическое возбужде­ние и высвобождение нейромедиаторов [7]. В клетках мозга млекопитающих функциональные N-холинорецепторы формируют 9 субъединиц: а2-а7 и в2— в4, кодируемые соответственно генами CHRNA2-CHRNA7 и CHRNB2-CHRNB4. Каждый N-холинорецептор состоит из комбинации пяти субъединиц, обычно двух альфа (а) и трех бета (в). Возможны различные комбинации, и характе­ристика каждого рецептора зависит от того, какие субъединицы он содержит. В мозге человека N-холинорецептор чаще всего состоит из двух субъединиц а4 и трех в2-субъединиц [26], которые обнаруживаются во всех отделах мозга (преимущественно в таламусе) и могут располагаться как на пресинаптиче- ской (облегчая выделение медиатора), так и на постсинаптической мембра­не (индуцируя деполяризацию постсинаптического нейрона). Причина, по которой мутация в одном из подтипов мозговых N-холинорецепторов, рас­положенных преимущественно в таламусе, вызывает фокальную эпилепсию, остается неясной. Полагают, что мутантные а4в2 N-холинорецепторы влия­ют на активность лобных таламокортикальных петель, играющих ключевую роль во время сна [7].

Мутации в гене DEPDC5 связаны с несколькими формами эпилепсий - се­мейная височная эпилепсия, семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом и АДНЛЭ [11]. В 13% случаев причиной АДНЛЭ является мутация имен­но в этом гене. Ген DEPDC5 обеспечивает синтез белка, который является ча­стью комплекса GATOR1. Этот комплекс находится в клетках по всему телу, где регулирует сигнальный путь, называемый mTOR. Путь mTOR участвует в кле­точном росте и делении (пролиферации), выживании клеток и синтезе новых белков. Роль комплекса GATOR1 заключается в блокировании этого пути пу­тем ингибирования активности комплекса, называемого mTOR-комплексом 1 (mTORC1), который является неотъемлемой частью пути mTOR. Поскольку DEPDC5 действует как репрессор mTOR-активности, мутации DEPDC5, как ожидается, приведут к чрезмерной сигнализации mTOR [27, 28]. Тем не менее патомеханизм эпилепсии вследствие DEPDC5-мутациии остается не до конца понятным [18, 28].

KCNT1 принадлежит к большому семейству генов, которые кодируют бел­ки, входящие в состав калиевых каналов. Исследования in vitro показали, что при КСЫТ1-мутации происходит увеличение тока ионов калия через каналы, что указывает на гиперморфный мутационный эффект (мутация усиления функции). Было сделано предположение, что повышение тока калия в тор­мозных интернейронах лежит в основе пролонгированной гиперполяриза­ции мембраны, результатом чего является дисбаланс между возбуждением и торможением, что и приводит к возникновению судорог [20]. С мутацией в гене KCNT1 связаны не только АДНЛЭ, но и злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества [29]. Ряд авторов отмечают, что пациен­ты, страдающие АДНЛЭ вследствие КСЫТ1-мутации в сравнении с мутациями субъединиц N-ацетилхолинорецепторов, имеют более тяжелое течение забо­левания: дебют приступов наблюдается в более раннем возрасте, фармако­резистентность встречается чаще, выше частота коморбидных психических нарушений и интеллектуальной недостаточности [21, 29]. Пенетрантность при АДНЛЭ, обусловленной мутацией в гене KCNT1, составляет 100% [31].

Ген CRH кодирует кортикотропин-высвобождающий гормон (CRH). CRH действует как нейротрансмиттер или нейромодулятор в экстрагипоталами- ческих центрах, интегрируя полисистемный ответ на стресс, и контролирует двигательную и сексуальную активность, страх, аппетит, сон, пробуждение и обучение. К настоящему времени описаны единичные случаи АДНЛЭ, обу­словленной мутацией в этом гене, точный механизм развития которой еще предстоит уточнить [12, 30].

АДНЛЭ дебютирует преимущественно в детском возрасте (5-15 лет, чаще всего в возрастном интервале 8-11,5 года) и персистирует в течение всей жиз­ни (иногда могут наблюдаться спонтанные ремиссии) [1, 7]. Дебют в первые два десятка лет жизни зарегистрирован в 85% случаев [7].

Пациенты с АДНЛЭ страдают от коротких (от 5 секунд до 5 минут) ночных гипермоторных приступов, сгруппированных в кластеры, исходящих из лоб­ной доли и возникающих, как правило, во 2-ю фазу медленного сна [1, 31]. Приступы сопровождаются внезапным пробуждением, часто вокализацией, сознание сохранено. Нередко приступам предшествует аура - ощущение нехватки воздуха, головная боль, слуховые и зрительные галлюцинации, со­матические и вегетативные расстройства, психические ощущения [7, 13, 25, 31]. Моторные проявления очень разнообразны - от изменения поведения и автоматизмов до боксирования, педалирования, тонического спазма мышц. Ритмические повторяющиеся движения рук и ног, быстрые нескоординиро- ванные движения с дистоническими или дискинетическими компонентами, внезапный подъем головы или всего туловища из-за выраженных страхов или вокализаций - характерные проявления приступов [16, 31]. Спутанность со­знания после приступа, как правило, отсутствует либо минимальна [7].

Исходя из клинических проявлений, выделяют три подтипа моторных при­ступов при АДНЛЭ: 1) пароксизмальное возбуждение - характеризуется рез­ким рецидивирующим возбуждением, ассоциированным со стереотипным (гипермоторным) двигательным паттерном; 2) пароксизмальная дистония - проявляется повторяющимися моторными атаками с дистоническими/диски- нетическими движениями длительностью менее двух минут; 3) эпизодическое блуждание - сомнамбулическое поведение, возникающее в фазу медленного сна [31].

Частота приступов в течение ночи вариабельна - от одного до 20 за ночь. Среднее число приступов за месяц составляет около 20. Около 60% пациен­тов сообщают о более чем 15 приступах за месяц. Стресс, депривация сна и менструация в типичных случаях учащают приступы, сенсорная стимуляция во время сна (внезапный звук, прикосновение к телу пациента) также может служить их провокатором. Поскольку пациенты во время приступа находятся в сознании, нередко они испытывают чувство страха перед отходом ко сну. Дневные приступы, не связанные со сном, встречаются крайне редко при пло­хом контроле заболевания. В единичных случаях может развиться эпилепти­ческий статус [7, 31].

Как правило, неврологический осмотр, МРТ-исследование патологии не выявляют, но иногда могут иметь место коморбидные психические наруше­ния, когнитивный дефицит [10, 31]. Согласно Magnusson et al., в связи с на­рушением функциональной активности лобных долей мозга поведенческие расстройства, такие как гиперактивность, агрессивность, импульсивность, наиболее часто выявляются у пациентов с АДНЛЭ [10].

Видеополисомнография является наиболее информативным методом в диагностике ночной эпилепсии лобной доли и демонстрирует, что практиче­ски все приступы происходят во время II стадии медленного сна. Однако вви­ду высокой стоимости и отсутствия повсеместной доступности данного мето­да исследования диагностика заболевания вызывает большие сложности [33]. Аномалии же при рутинном ЭЭГ-исследовании у пациентов с АДНЛЭ, по дан­ным разных авторов, выявляются в 10-25% случаев. Патологические находки представляют собой фокальные интермиттирующие тета- или дельта-волны и/или редкие острые волны и спайки. Они обычно локализуются в лобных или височных областях мозга [7]. Вероятность обнаружения интериктальных изменений возрастает при записи в период ухудшения заболевания или при фармакорезистентном течении [35]. Ночная регистрация ЭЭГ иногда позволя­ет выявить патологию у пациентов с негативными результатами дневного ис­следования. Так, по данным А. Oldani и соавт. (1998), аномалии на «дневной» ЭЭГ обнаруживались у 10% пациентов, а при ночном мониторировании - у 50% [7, 34]. В случае если выявлены унилатеральные интериктальные или ик­тальные изменения ЭЭГ, они не меняют свою латерализацию в течение всего заболевания. Иктальные записи часто не обнаруживают патологию, что связа­но в том числе и с большим количеством двигательных артефактов. Паттерны эпилептических припадков выявляются у 40-80% пациентов; однако редко представляют собой собственно эпилептиформную активность. Чаще выяв­ляется диффузное уплощение или ритмическая тета- или дельта-активность в передних отведениях. Таким образом, как минимум у 1/4 пациентов с АДНЛЭ патологическая активность не выявляется ни при интериктальной, ни при ик­тальной записи ЭЭГ [8, 34]. Кроме того, интериктальная эпилептиформная ак­тивность может регистрироваться и у некоторых пациентов с парасомниями в фазу REM-сна [33].

Интересные данные получены при обследовании пациентов с фармакоре­зистентной ночной эпилепсией лобной доли с применением стереотаксиче­ских электродов. Так, по данным Picard F. и соавт., у пациента с «классической» АДНЛЭ выявлено начало приступов в коре островка слева, в то время как скальповые электроды регистрировали диффузное уплощение или фронто­прецентральную быструю активность [7, 35]. Rheims S. и соавт. описывают, что при асимметричных тонических и дистонических приступах зона инициации находилась в дополнительной моторной коре с одновременным вовлече­нием задней мезиальной фронтальной коры и задней порции цингулярной извилины в различной степени [33, 36]. У пациентов с гипермоторными при­ступами («боксирование», «педалирование» и др.) в первую очередь были задействованы либо мезиально-дорсо-латеральные, орбито-полярные, либо более обширные участки лобной коры. Эпилептические события, характери­зующиеся страхом, связанным с более организованным двигательным пове­дением во время сна, обычно были связаны с активацией передней цингуляр- ной извилины и височных регионов [33, 37].

В последние годы при широком внедрении стереотаксического видео-ЭЭГ- мониторирования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией позволило установить, что около 30% эпилептических гипермоторных приступов име­ют зону инициации за пределами лобной доли - височная кора, инсулярная область и даже теменная и затылочная. То есть в данном случае лобная доля является местом, куда распространяется эпилептическая активность с разви­тием специфических гипермоторных приступов, являясь симптоматогенной зоной, при том что зоной инициации, подлежащей хирургическому удалению, может быть совершенно иная область [33, 38].

В связи с появлением данных, что гипермоторные эпилептические собы­тия могут возникать и при другой локализации зоны инициации приступа, международные эксперты на конференции в Болонье (2014 г.) предложили заменить термин «ночная лобная эпилепсия» на «гипермоторная эпилепсия, связанная со сном» [33].

Таким образом, на сегодняшний день не существует диагностических кри­териев АДНЛЭ. Данный диагноз может предполагаться у пациентов, страдаю­щих ночными гипермоторными припадками, эпилептиформной активностью в лобных отделах, нормальной МРТ и отягощенным наследственным анамне­зом. Учитывая низкую информативность ЭЭГ-исследования, нередко в поста­новке диагноза приходится руководствоваться исключительно клинической картиной.

АДНЛЭ следует дифференцировать с пароксизмальными двигательными расстройствами, парасомниями, ночными страхами и кошмарами, сомнам­булизмом, синдромом обструктивного апноэ сна. Почти во всех случаях пра­вильный диагноз позволяет установить видео-ЭЭГ-полисомнография.

Во время проведения видео-ЭЭГ-полисомнографии при АДНЛЭ боль­шинство приступов регистрируются во время II стадии медленного сна, в то время как при парасомнии они обычно возникают во время первых циклов III-IV стадий сна [23]. Также можно оценить внешние проявления приступов: при АДНЛЭ припадки сгруппированы в кластеры, имеют короткую продол­жительность. В то время как при парасомниях приступы могут длиться более 10 минут, пациент впоследствии произошедших событий не помнит.

Помимо всего прочего, АДНЛЭ необходимо дифференцировать и с дру­гими эпилептическими синдромами - спорадическими случаями лобной эпилепсии с ночными приступами (отсутствует отягощенность семейного анамнеза по эпилепсии), аутосомно-доминантной семейной эпилепсией с ва­риабельным фокусом (пароксизмы наблюдаются во время бодрствования и у разных членов семьи исходят из разных областей коры головного мозга), аутосомно-доминантной семейной височной эпилепсией (простые фокаль­ные приступы, представленные сенсорными галлюцинациями, редко встре­чаются психические и моторные компоненты) [7].

Препаратом выбора при лечении АДНЛЭ является карбамазепин [31]. Как и многие другие противоэпилептические средства, карбамазепин оказывает свое влияние посредством блокады натриевых каналов. В терапевтических дозах он также блокирует гетеромерные никотинацетилхолиновые рецепто­ры, что и обуславливает эффективность данного препарата у 35-70% пациен­тов. Тем не менее продукты метаболизма карбамазепина достаточно токсичны и могут вызвать серьезные побочные эффекты. Менее токсичным препаратом (второй линии) является окскарбазепин, имеющий аналогичный механизм действия и показавший хорошие результаты в лечении пациентов с АДНЛЭ, в том числе резистентных к другим АЭП [9]. Пациенты, у которых причиной эпилепсии является мутация в гене CHRNA4 p.Ser284Leu, лишь частично реа­гируют на карбамазепин и более чувствительны к зонисамиду [31, 40, 41].

По данным различных авторов, около 30-40% пациентов с АДНЛЭ оста­ются фармакорезистентными. Поэтому продолжается поиск альтернативных методов лечения и лекарственных средств. Имеются наблюдения о приме­нении лекарственного средства фенофибрат, традиционно применяющегося для снижения уровня холестерина при сердечно-сосудистых заболеваниях. Фенофибрат является агонистом альфа-рецептора, активируемого перокси­сомными пролифераторами (PPARa), который является лиганд-активирован- ным транскрипционным фактором, отрицательно модулирующим функцию в2-содержащего nAChR. M. Puligheddu и соавт. проанализировали эффектив­ность применения фенофибрата у 12 пациентов с фармакорезистентной ноч­ной лобной эпилепсией, 5 из которых имели мутации в генах никотинацетил­холиновых рецепторов CHRNA. Использовали дозу 600 мг в сутки в течение 6 месяцев, которая была добавлена к получаемой ранее противосудорожной терапии. Один пациент выбыл из исследования ввиду повышения печеночных ферментов. У 8 из 11 пациентов наблюдалось полное прекращение приступов, у 3 других снижение частоты на 75%. Для окончательного вывода по поводу эффективности фенофибрата авторы рекомендуют проведение двойного пла- цебо-контролируемого исследования [31,42].

Тот факт, что KCNTl-мутация является причиной АДНЛЭ, наводит на мысль о том, что при лечении следует использовать средство, непосредственно вли­яющее на калиевые каналы. В качестве такого средства был предложен хи­нидин - ингибитор нескольких типов калиевых каналов (в том числе KCNT1), проникающий через гематоэнцефалический барьер. Однако при детальном исследовании у подростков и взрослых хинидин своей эффективности не показал, а риск серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосуди­стой системы (ингибирование калиевых каналов кардиомиоцитов может при­вести к остановке сердца) высок даже при низком уровне хинидина в сыво­ротке крови. Следовательно, ввиду значительных рисков терапия хинидином при АДНЛЭ не может быть применена. Разработка специфического KCNT1- ингибитора с хорошей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер может обеспечить успешное лечение пациентов с АДНЛЭ, ассоциированной с мутацией в гене KCNT1 [19, 20, 22].

Применению метода стимуляции блуждающего нерва (VNS) при фармако­резистентном течении АДНЛЭ посвящены единичные публикации. М. Carreno и соавт. описали опыт применения VNS у пациента с фармакорезистентной АДНЛЭ, который имел и небольшие когнитивные нарушения. Уже через 3 ме­сяца после имплантации было выявлено уменьшение частоты приступов на 50%, а через 1 год - на 80%. Однако при попытке снижения дозы получаемого пациентом противоэпилептического препарата частота судорог увеличилась, в связи с чем медикаментозное лечение не корректировалось. Помимо этого, у пациента улучшились память, настроение, психомоторные реакции [39].

Анализируя описанные нами случаи пациентов с АДНЛЭ, обусловленной мутациями в гене KCNT1, мы наблюдали нехарактерный ранний дебют заболе­вания. У одной из пациенток отмечался полный контроль над приступами при применении вальпроевой кислоты и леветирацетама при отсутствии эффекта от приема карбамазепина, а также отсутствие когнитивных нарушений. В дру­гом случае имелась умеренная умственная отсталость и фармакорезистент­ное течение заболевания, однако отмечен хороший эффект от применения стимуляции блуждающего нерва - частота приступов снизилась на 50-75%.

**Заключение**

Наличие гипермоторных приступов, связанных со сном, при отсутствии структурной патологии по данным МРТ требует проведения генетического обследования для установления патогенных мутаций и подтверждения гене­тической природы эпилепсии. Необходимо дальнейшее накопление данных об эффективности различных видов терапии (медикаментозной и немеди­каментозной) с учетом выявленных мутаций. По нашим данным, наиболее благоприятное течение болезни с хорошим ответом на противосудорожную терапию было отмечено у пациентки с мутацией с.2630С>Т (p.A877V). С уче­том снижения частоты приступов у пациентки с фармакорезистентным тече­нием на фоне применения стимуляции блуждающего нерва данный метод может быть применен в случае отсутствия эффекта от противосудорожной терапии.

Литература

1. Nichols WA, Henderson BJ, Marotta CB, Yu CY, Richards C, Dougherty DA, et al. Mutation Linked to Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy Reduces Low-Sensitivity а4в2, and Increases а5а4в2, Nicotinic Receptor Surface Expression, PLoS ONE. - 2016. - Vol. 11(6).
2. Nocturnal frontal lobe epilepsy with paroxysmal arousals due to CHRNA2 loss of function / V. Conti [et al.] // Neurology. - 2015. - Vol. 84. - P. 1520-1528.
3. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances / E. Lugaresi, F. Cirignotta // Sleep. - 1981. - Vol. 4(2). - P. 129-138.
4. Oral and bimanual-bipedal activity as ictal manifestations of frontal lobe epilepsy / J. A. Wada, S. J. Purves // Epilepsia. - 1984. - Vol. 25. - P. 668.
5. Benign infantile familial convulsions / F. Vigevano [et al.] // Eur J Pediatr. - 1992. - Vol. 151. - P. 608-612.
6. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder / I. E. Scheffer [et al.] // Lancet. - 1994. -Vol. 343(8896). - P. 515-7.
7. Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (обзор литературы) / Котов А.С. [и др.] // Русский журнал детской неврологии. - 2009. - Том 4, Вып. 1. - С. 44-51.
8. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I. E. Scheffer [et al.] // Epilepsia. - 2017. - Vol. 58(4). - P. 512-521.
9. The role of nicotinic acetylcholine receptors in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy / A. Becchetti [et al.] // Front. Physiol. - 2015. - Vol. 6 (22).
10. Schizophrenia, psychotic illness and other psychiatric symptoms in families with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy caused by different mutations / A. Magnusson [et al.] // Psychiatr Genet. - 2003. - Vol. 13. - P. 91-95.
11. Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies / S. Ishida [et al.] // Nature genetics. - 2013. - Vol. 45(5). - P. 552-555.
12. Functional characterization of a CRH missense mutation identified in an ADNFLE family / V. Sansoni [et al.] // PLoS One. - 2013. - Vol. 8. - P. e61306.
13. Independent occurrence of the CHRNA4 Ser248Phe mutation in a Norwegian family with nocturnal frontal lobe epilepsy / O. K. Steinlein [et al.] // Epilepsia. - 2000. - Vol. 41. - P. 529-535.
14. Brodtkorb, E. Tobacco habits modulate autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy / E. Brodtkorb, F. Picard // Epilepsy Behav. - 2006. - Vol. 9. - P. 515-520.
15. Nicotine Acts as a Pharmacological Chaperone to Up-Regulate Human а4в2 Acetylcholine Receptors / A. Kuryatov [et al.] // Mol Pharmacol. - 2005. -Vol. 68(6). - P. 1839-1851.
16. Halasz, P. Physiopathogenetic Interrelationship between Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy and NREM Arousal Parasomnias / P. Halasz,A. Kelemen,A. Szucs // Epilepsy Res Treat. - 2012.
17. Nocturnal frontal lobe epilepsy caused by a mutation in the GATOR1 complex gene NPRL3 / G. C. Korenke [et al.] // Epilepsia. - 2016. - Vol. 57. - P. e60-e63.
18. GATOR1 complex: The common genetic actor in focal epilepsies / S. Baldassari [et al.] // Journal of Medical Genetics. - 2016. - Vol. 53(8). - P. 503-510.
19. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine / C. J. Milligan [et al.] // Ann Neurol. - 2014. - Vol. 75. - P. 581-590.
20. KCNT1mutations in seizure disorders: the phenotypic spectrum and functional effects / C. X. Lim [et al.] // J. Med. Genet. - 2016. - Vol. 53. - P. 217.
21. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy / S. E. Heron [et al.] // Nat. Genet. - 2012. - Vol. 44. - P. 1188-1190.
22. Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations: a randomized trial of oral quinidine / S. A. Mullen [et al.] // Neurology. - 2018. - Vol. 90(1). - P. e67-e72.
23. Diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy: A case study of two children / Y. Tomonoh [et al.] // Seizure. - 2011. - Vol. 20. - P. 583-585.
24. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy/ O. K. Steinlein [et al.] // Nat. Genet. - 1995. - Vol. 11. - P. 201-203.
25. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy / F. Picard [et al.] // Neurology. - 2014. - Vol. 82. - P. 2101­2106.
26. How Mutations in the nAChRs Can Cause ADNFLE Epilepsy / D. Bertrand [et al.] // Epilepsia. - 2002. - Vol. 43. - P. 112-122.
27. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations / I. E. Scheffer [et al.] // Ann Neurol. - 2014. - Vol. 75. - P. 782-787.
28. Tsai MN., Chan CK., Chang YC., Yu YT., Chuang ST., Fan WL., Li SC., Fu TY., Chang WN., Liou CW., Chuang YC., Ng CC., Hwang DY., Lim KS. // Clin Genet. - 2017. - Vol. 92(4). - P. 397-404.
29. KCNT1-Related Epilepsy / T. Gertler [et al.] // GeneReviews® [Internet]. - 2018.
30. Frontal lobe epilepsy and mutations of the corticotropin-releasing hormone gene / R. Combi [et al.] // Ann. Neurol. - 2005. - Vol. 58. - P. 899-904.
31. Kurahashi, H. Genomic testing in pediatric epilepsy / H. Kurahashi, S. Hirose // GeneReviews Advanced Initial Posting. - 2002.
32. Tharp, B. R. Nocturnal Hypermotor Seizures, Suggesting Frontal Lobe Epilepsy, Can Originate in the Insula / B. R. Tharp // Epilepsia. - 1972. - Vol. 62. - P. 627-642.
33. Tinuper, P. From nocturnal frontal lobe epilepsy to sleep-related hypermotor epilepsy: a 35-year diagnostic challenge / P. Tinuper, F. Bisulli // Seizure. - 2017. - Vol. 44. - P. 87-92.
34. Topiramate treatment for nocturnal frontal lobe epilepsy / A. Oldani [et al.] // Seizure. - 2006. - Vol. 15. - P. 649-652.
35. Dominant partial epilepsies: a clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families / F. Picard [et al.] // Brain. - 2000. - Vol. 123. - P. 1247­1262.
36. Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures / S. Rheims [et al.] // Epilepsia. - 2008. - Vol. 49. - P. 2030-2040.
37. Fear as the main feature of epileptic seizures / Biraben A. [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2001. - Vol. 70. - P. 186-191.
38. Epileptic motor behaviors during sleep: Anatomo-electro-clinical features / P. Proserpio [et al.] // Sleep Med. - 2011. - Vol. 12. - P. S33-8.
39. Carreno M., Garcia-Alvarez D., Maestro I., Fernandez S., Donaire A., Boget T., Rumia J., Pintor L., Setoain X. // Epileptic Disord. - 2010. - Vol. 12, No. 2.
40. Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases / F. Provini [et al.] // Brain. - 1999. - Vol. 122. - P. 1017-1031.
41. Combi R., Dalpra L., Tenchini M.L., Ferini-Strambi L. // J Neurol. - 2004. - Vol. 251. - P. 923-934.
42. PPAR-alpha agonists as novel antiepileptic drugs: preclinical findings / M. Puligheddu [et al.] // PLoS ONE. - 2013. - Vol. 8. - P. e64541.

УДК 616.133.33-007.64-089.819.5

Тельцов Г.В., Кисурин Е.В., Капацевич С.В., Кабиров Д.А., Шпакевич В.П. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Teltsov G., Kisurin E., Kapatsevich S., Kabirov D., Shpakevich V.

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

Тенденции развития эндоваскулярного лечения интракраниальных аневризм в РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2015-2020 годах

Trends in the Development of Surgical Treatment Intracranial Aneurysms for the Period 2015-2020 in the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery

**Резюме**

Целью данного исследования является изучение тенденций развития хирургического лечения 2087 интракраниальных аневризм за период 2015­2020 гг. Проанализированы различные методы эндоваскулярного выключе­ния аневризм из кровотока в зависимости от клинического течения заболева­ния и локализации аневризмы.

**Ключевые слова:** церебральные аневризмы, эндоваскулярное лечение, нейро­хирургия, эмболизация, факторы риска разрыва аневризм.

**Abstract**

The purpose of this work is to study the trends in the development of surgical treatment of 2087 intracranial aneurysms for the period 2015-2020. Various methods of endovascular treatment, depending ofthe localization and the natural history of these lesions the were analyzed.

**Keywords:** aneurysms, endovascular treatment, neurosurgery, embolization, risk factors for rupture of aneurysms.

**Введение**

Цереброваскулярные заболевания представляют важную медико-социаль­ную проблему в связи с высокой распространенностью и неблагоприятныместественным развитием, которое приводит к инвалидизации или летальному исходу. По данным официального статистического сборника Министерства здравоохранения Республики Беларусь за 2017 и 2018 гг., цереброваскуляр­ные болезни являются второй по частоте причиной первичной инвалидности лиц 18 лет и старше (табл. 1) [1, 2].

Таблица 1

Показатели первичной инвалидности лиц 18 лет и старше по классам болезней в 2017 и 2018 гг. (на 10 000 населения)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Наименование класса и отдельной болезни** | **2017** | **2018** |
| Всего | 72,49 | 72,03 |
| Злокачественные новообразования | 16,43 | 17,36 |
| Цереброваскулярные болезни | 13,60 | 13,76 |
| Ишемическая болезнь сердца | 13,34 | 12,89 |
| Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани | 5,22 | 5,29 |
| Психические расстройства и расстройства поведения | 4,01 | 3,93 |
| Болезни нервной системы | 3,21 | 3,30 |
| Последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин | 2,83 | 2,82 |
| Болезни глаза и его придаточного аппарата | 2,90 | 2,81 |
| Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ | 2,44 | 2,55 |
| Болезни органов пищеварения | 0,86 | 0,80 |

Также обращает на себя внимание высокий показатель летальности от нетравматических внутричерепных кровоизлияний. Так, по данным этого же источника, в 2018 г. в лечебных стационарах Республики Беларусь умерло 21,81% пациентов, перенесших субарахноидальное кровоизлияние, и 38,78% пациентов, перенесших внутримозговое и другое нетравматическое кровоиз­лияние (табл. 2).

Таблица 2

Летальность при отдельных заболеваниях в стационарах Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2016-2018 гг.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Умерло из числа выбывших, %** | | |
|  | **2016** | **2017** | **2018** |
| Субарахноидальное кровоизлияние | 18,92 | 20,65 | 21,81 |
| Внутримозговые и другие нетравматические кровоизлияния | 39,64 | 38,31 | 38,78 |
| Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт | 23,03 | 33,33 | 27,45 |

По данным Гайдара Б.В. (2002), в Российской Федерации заболеваемость мозговым инсультом - одна из самых высоких, составляет от 360 до 526 слу­чаев на 100 000 жителей в год, варьируя от 12:100 000 (для женщин 30-49 лет) до 809:100 000 (для мужчин 70-74 лет). В Санкт-Петербурге среди всех при­чин смерти инсульт составляет 22,3%. По показателю смертности от болезней системы кровообращения (БСК) (на 100 000 жителей) Россия уверенно «опе­режает» развитые страны (Япония - 278; Канада - 399; США - 456; ФРГ - 483; Россия - 854). В структуре БСК сосудистые заболевания головного мозга со­ставляют 36,7%. Ежегодные расходы в США на лечение и компенсацию тру- допотерь в связи с инсультом превышают $ 30 000 000 000. Инсульт является 3-й по частоте причиной смерти. Летальность в течение первого года после инсульта составляет 39% [3].

**Цель исследования**

Проанализировать тенденции развития лечения церебральных аневризм в РНПЦ неврологии и нейрохирургии за 2015-2020 гг.

**Материалы и методы**

Проанализирована работа консультативно-поликлинического отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии по оказанию консультативной помощи пациентам с артериальными аневризмами головного мозга (AA).

Кроме того, выполнен анализ общего количества прооперированных по поводу АА пациентов и использованных при этом методов лечения с учетом локализации АА, а также анамнеза заболевания. В течение периода с 2015 по 2020 г. в РНПЦ неврологии и нейрохирургии было прооперировано 2087 ар­териальных аневризм. Из них разорвавшихся АА - 1198 (57,4%), без разрыва - 889 (42,6%). Распределение прооперированных АА по локализации: ВСА - 861 (41,2%), ПМА - 637 (30,5%), СМА - 454 (21,8%), ОА и ЗМА - 108 (5,2%), ПА и ее ветвей - 27 (1,3%).

**Результаты и обсуждение**

Долгое время распространенность аневризм в популяции определяли по частоте клинически проявившихся аневризм. Эта цифра составляла с учетом всех типов проявления около 15 на 100 000 населения (0,015%) [4, 5].

Появление и широкое использование методов неинвазивного исследова­ния церебральных сосудов привело к выявлению аневризм, не проявившихся клинически, что принципиально изменило представления о распространенно­сти патологии. Опираясь на результаты метаанализа наиболее крупных иссле­дований (68 исследований, 1931-2008 гг.), Vlak с соавт. (2011) сообщил, что но­сителями аневризм в популяции в целом являются в среднем 2,8% человек [7]. Схожие данные приводят и авторы американского протокола по неразо- рвавшимся аневризмам. Они сообщают, что в общей популяции нервавшиеся АА обнаруживаются у приблизительно 3,2% взрослого населения (средний возраст - 50 лет) во всем мире с возрастающей частотой по мере все большего использования МРТ высокого разрешения. Подавляющее же большинство не- рвавшихся АА никогда не разорвется [6].

Мы прослеживаем схожую тенденцию и в нашей стране. Так, в РНПЦ не­врологии и нейрохирургии на базе консультативно-поликлинического отде­ления организован прием врача-нейрохирурга. Обращает на себя внимание постоянное увеличение обратившихся пациентов с нервавшимися АА. Так, в 2016 г. обратился 161 пациент, в 2019 - 317, в 2020 - 386. Основной проблемой при выявлении неразорвавшейся АА является оценка вероятного риска ее разрыва. К таким факторам риска относят как морфологические особенности выявленной аневризмы (несколько куполов, неровность тела аневризмы, со­отношение размера аневризмы к диаметру несущего сосуда, расположение, большой и гигантский размеры, увеличение размеров аневризмы с течением времени и т. д.), так и семейный анамнез кровоизлияния из аневризмы, нали­чие ряда вредных привычек, таких как курение, присутствие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия).

Соответственно, растет и количество пациентов, направленных с приема на оперативное лечение: 2016 г. - 65 человек, 2019 - 103, 2020 - 121.

По нашему мнению, постоянное увеличение количества выявляемых в Ре­спублике Беларусь АА является прямым следствием увеличения доступности нейровизуализационных исследований. В частности, в 2005 г. в стране было 18 аппаратов МРТ и 32 КТ, в 2019 - 62 МРТ и 102 КТ.

Таблица 3

Количество обратившихся в консультативно-поликлиническое отделение

РНПЦ неврологии и нейрохирургии по поводу нервавшихся АА

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **2016** | **2019** | **2020** |
| Всего | 161 | 317 | 386 |
| % нервавшихся АА от общего числа | 97,5 | 99,4 | 99,6 |
| Направлено на оперативное лечение | 65 | 103 | 121 |

Всего из 2087 артериальных аневризм, прооперированных в РНПЦ не­врологии и нейрохирургии с 2015 по 2020 г., клипирование выполнено в 1053 случаях (50,5%), эндоваскулярно выключены 1034 АА (49,5%). Общее количе­ство прооперированных в РНПЦ неврологии и нейрохирургии артериальных аневризм и соотношение клипированных и выключенных эндоваскулярно представлены в табл. 4.

Доля АА ВСА, выключенных эндоваскулярным методом, - 72,8%, ПМА - 37,1%, АА СМА - 21,3%, ОА - 100%, ПА - 90,5%. Из 1034 АА, выключенных эндоваскулярно, 735 (71,1%) выключены микроспиралями, из них 256 -

Таблица 4

Количество артериальных аневризм, прооперированных в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, по годам

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **2015** | **2016** | **2017** | **2018** | **2019** | **2020** |
| Всего | 273 | 274 | 363 | 361 | 426 | 390 |
| Клипиро- | 143 | 159 | 193 | 189 | 191 | 178 |
| вано | (52,4%) | (58,0%) | (53,2%) | (52,4%) | (44,9%) | (45,6%) |
| Выключе- | 130 | 115 | 170 | 172 | 235 | 212 |
| но эндова- | (47,6%) | (42,0%) | (46,8%) | (47,6%) | (55,1%) | (54,4%) |
| скулярно |

Таблица 5

Соотношение количества прооперированных в РНПЦ неврологии и нейрохирургии артериальных аневризм микрохирургическим и эндоваскулярным методами (в % от общего числа)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Метод лечения** | | **2015** | **2019** |
| Клипировано | после САК | 67,8% | 79% |
| нервавшихся АА | 32,2% | 21% |
| Выключено эндоваскулярно | после САК | 47,5% | 38,6% |
| нервавшихся АА | 52,5% | 61,4% |

с баллон-ассистенцией, эмболизация спиралями со стент-ассистенцией при­менена в 144 случаях (13,9%), в 139 случаях (13,5%) произведена установка поток-перенаправляющих стентов, 13 АА (0,13%) выключены путем окклюзии несущей артерии. Доля разорвавшихся АА в группе клипирования составля­ет 70,7% и сохраняется в течение 6 лет ежегодно приблизительно на одном уровне (67,8-79,0%). При этом в эндоваскулярной группе имеет тенденцию к увеличению удельный вес АА без разрыва - 52,5% в 2015 г., 61,4% в 2019 г. Общее количество эндоваскулярных операций также увеличивается преиму­щественно за счет нервавшихся АА (табл. 5).

**Заключение**

Увеличение операций при разорвавшихся аневризмах связано с тенден­цией к раннему их выполнению в острейшем и остром периодах кровоизли­яния. Увеличение количества операций при аневризмах без разрыва связано с развитием эндоваскулярного инструментария, что позволяет выключать из кровотока аневризмы, ранее считавшиеся неоперабельными. Так, специали­стами РНПЦ неврологии и нейрохирургии ежегодно внедряется использова­ние новых эндоваскулярных устройств для выключения АА. В 2019 г. внедре­ны устройства Pranus и WEB.

Кроме того, увеличение количества операций при аневризмах без раз­рыва связано, как и во всем мире, с улучшением качества диагностики и ее возросшей доступностью. Соответственно, постоянное увеличение количе­ства обратившихся пациентов с нервавшимися АА требует от специалиста тщательной оценки риска разрыва случайно выявленной асимптомной анев­ризмы. Основной проблемой при выявлении неразорвавшейся аневризмы является оценка вероятного риска ее разрыва.

На основании доступных в настоящее время данных двух крупных ран­домизированных мультицентровых проспективных исследований, в которых оценивали риск разрыва таких аневризм, - UCAS (The Unruptured Cerebral Aneurysms Study) [8] и ISUIA (The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) [9], а также других данных современных публикаций [8] по про­блеме отбора пациентов для оперативного лечения мы считаем необходимым следовать при консультации пациента с аневризмой без разрыва следующим рекомендациям:

1. Информировать пациента о риске разрыва аневризмы (факторах риска, способствующих разрыву, факте, что риск разрыва в краткосрочной пер­спективе низкий).
2. Мотивировать пациента воздержаться от курения, оказать консультатив­ную помощь в методах отказа от курения.
3. Лечить артериальную гипертензию.
4. Направить на консультацию в специализированный центр, где имеются специалисты по микрохирургическому и эндоваскулярному выключению аневризм.
5. Избегать эмоциональных формулировок («у вас в голове бомба замедлен­ного действия»).
6. Не оценивать риск, основываясь лишь на одном критерии (например, диа­метр или локализация аневризмы).
7. Не рекомендовать ограничение обычных физических нагрузок, отказ от спорта, планируемой беременности, полетов на самолете.
8. Не стоит рекомендовать обследование родственников, за исключением случаев, когда уже известно о минимум двух аневризмоносителях среди родственников первой степени родства.

Значительное увеличение количества пациентов с диагностированными неразорвавшимися АА в Республике Беларусь и накопление опыта хирурги­ческого лечения этой патологии, по нашему мнению, является достаточным основанием для создания национального рекомендательного протокола по лечению пациентов с неразорвавшимися АА.

Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2018 г. - Минск : ГУ РНПЦ МТ, 2019. - 261 с.: табл.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2017 г. - Минск : ГУ РНМБ, 2018. - 274 с.: табл.
3. Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / Под ред. Б. В. Гайдара. - СПб.: Гиппократ, 2002. - 648 с.
4. Терехов, В. С. Цереброваскулярные артериальные аневризмы и артериовенозные мальформации в Республике Беларусь: клиническая эпидемиология и эпидемиологическое прогнозирование / В. С. Терехов // Медицинский журнал. - 2011. - Т.2. - С.111-117.
5. Крылов, В. В. Хирургия аневризм головного мозга / В. В. Крылов. - М.: Медицина, 2011. - Т. I. - 432 с.
6. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association / B. G. Thompson [et al.] // Stroke. - 2015. - Vol. 46, iss. 8. - P. 2368-2400. doi: 10.1161/STR.0000000000000070. Epub 2015 Jun 18.
7. Vlak, M. H. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta­analysis / M. H. Vlak, A. Algra, R. Brandenburg, G. J. Rinkel // Lancet Neurol. - 2011. - Vol. 10. - P. 626-636.
8. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort / A. Morita [et al.] // N Engl J Med. - 2012. - Vol. 366. - P. 2474-2482. doi: 10.1056/ NEJMoa1113260.
9. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment / D. O. Wiebers [et al.] // Lancet. - 2003. - Vol. 362. - P. 103-110.
10. Etminan, N. Unruptured intracranial aneurysms-pathogenesis and individualized management / N. Etminan, A. Dorfler, H. Steinmetz // Dtsch Arztebl Int. - 2020. - Vol. 117. - P. 235-242. doi: 10.3238/arztebl.2020.0235.

УДК 616.831-001.4:576.3/.7;577.017.22

Шанько Ю.Г.1, Кульчицкий В.А.4, Новикова Л.Н.1, Кривенко С.И.2, Гончаров В.В.3, Новицкая В.В.1, Нехай М.А.1, Токальчик Ю.П.4

1. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
2. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии

и гематологии, Минск, Беларусь

1. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь
2. Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Shanko Y.1, Kulchitsky V.4, Novikava L.1, Krivenko S.2, Goncharov V.3, Novitskaya V.1, Nekhai M.1, Tokalchik Y.4

1. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
2. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology

and Hematology, Minsk, Belarus

1. City Clinical Hospital of Emergency Care, Minsk, Belarus
2. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Мезенхимальные стволовые клетки

и травматическое повреждение головного мозга (обзор литературы)

Mesenchymal Stem Cells and Traumatic Brain Injury (Literature Review)

Резюме

В данном обзоре обобщены существующие к настоящему времени резуль­таты научных исследований (проводимых in vitro и in vivo), включая лечение травматических повреждений головного мозга (ТПГМ) у людей, с использо­ванием мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Отражены современные представления, касающиеся механизмов первичного и вторичного повреж­дения мозговой ткани при ТПГМ. Первичное непосредственно травматиче­ское повреждение мозга при ТПГМ вызывает ряд последовательных патофи­зиологических и патоморфологических процессов, приводящих к вторичному поражению мозговой ткани. Нарушение структурно-функциональной органи­зации гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при ТПГМ сопровождается повы­шением его проницаемости, что усугубляет тяжесть вторичного повреждения мозговой ткани и увеличивает его зону. Отмечены основные свойства МСК: дифференцировка в различных направлениях, способность к нейрогенезу и проникновению через ГЭБ, «навигации» к очагам повреждения, а также секре­ция противовоспалительных молекул, иммуносупрессивное действие и др. В обзоре сделан акцент на ряд невыясненных свойств и механизмов действия МСК, установление которых ускорит их широкое применение в клинической практике.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стволовые клетки, травматическое по­вреждение головного мозга, нейровоспаление, нейрогенез.

Abstract

This review summarises the current research findings (conducted in vitro and in vivo), including the treatment of human severe traumatic brain injury (TBI) using mesenchymal stem cells (MSCs). Current views on the mechanisms of primary and secondary damage to brain tissue due to TBI are reflected. Primary direct traumatic brain injury due to TBI causes a series of sequential pathophysiological and pathomorphological processes leading to secondary brain tissue damage. Disruption of the structural and functional organization of the blood-brain barrier (BBB) in TBI is accompanied by an increase in its permeability, which exacerbates the severity of secondary brain tissue damage and increases its area. The main properties of MSCs are noted: differentiation in various directions, the ability for neurogenesis and penetration through the BBB, “navigation” to the foci of damage, as well as the secretion of anti-inflammatory molecules, immunosuppressive effect, etc. The review focuses on a range of unclear features and mechanisms of MSCs action, the establishment of which will accelerate the widespread use of MSCs in clinical practice.

**Keywords:** mesenchymal stem cells, traumatic brain injury, neuroinflammation, neurogenesis.

Введение

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) - это мультипотентные стро­мальные клетки, обладающие большим потенциалом в восстановлении различных повреждений органов и тканей взрослого организма. Их мож­но извлечь фактически из любой ткани [33]. МСК могут дифференцировать­ся в различные клеточные линии: мезодермального, эктодермального и энтодермального происхождения [48], включая эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, гепатоциты [13, 29] и нейрональные клетки [3, 44]. Относи­тельно высокая их биодоступность, обилие источников получения, способ­ность дифференцироваться в различных направлениях, выраженные иммуно­модулирующие свойства, а также секреция противовоспалительных молекул являются обоснованием эффективности применения МСК для лечения раз­личных патологий, в том числе для регенерации последствий ТПГМ [14, 24].

По данным ВОЗ, повреждения черепа и головного мозга составляют бо­лее трети от числа всех травм, и количество их ежегодно возрастает не ме­нее чем на 2% [15, 43]. Ежегодно в мире черепно-мозговые травмы (ЧМТ) получают около 69 млн человек. В расчете на 1000 населения в Китае - 7,3%, в США - 5,3%, в России - 4%, в Шотландии - 1,1% [15, 49]. В США ежегодно 1,7 млн человек получают ЧМТ, при этом смертность составляет около 3% (52 тыс. человек), прямые и косвенные расходы на лечение, включая реаби­литацию, составляют свыше 60 млрд долларов в год [17]. Даже относительно легкие ЧМТ сопровождаются серьезными последствиями [9]. Установлено, что ТПГМ является одним из факторов риска развития депрессии [20]. Кроме того, ТПГМ повышает вероятность развития болезни Альцгеймера, слабоумия в старости [9]. Необходимо отметить, что в результате ТПГМ погибают и стано­вятся инвалидами прежде всего люди молодого и трудоспособного возраста, что выводит эту патологию за рамки медико-социальной проблемы.

**Патофизиология ТПГМ**

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является одной из важнейших морфо­функциональных структур головного мозга, обладающих целым рядом функций, например - поддержание гомеостаза мозга. ГЭБ регулирует филь­трацию внеклеточной жидкости между циркулирующей кровью и ликво­ром, а также поддерживает в мозге константы концентраций ионов, что способствует сохранению их собственной нейрональной активности. ГЭБ препятствует проникновению в мозг циркулирующих в крови клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. При ТПГМ в зоне повреждения нарушается струк­турно-функциональная организация ГЭБ, что сопровождается повышением его проницаемости и прохождением ряда иммунных клеток в центральную нервную систему (ЦНС) [18].

Повреждение проводящих путей белого вещества головного мозга при ТПГМ прерывает внутренние связи между различными отделами ЦНС [25]. В межклеточной среде очагов поражения в значительном количестве накапли­ваются биологически активные вещества типа газотрансмиттеров (NO - моно­оксид азота, H2S - сероводород, CO - монооксид углерода) и ROS - Reactive Oxygen Species, избыток которых сопровождается дополнительным повреж­дающим воздействием на нервную ткань через AMPA - а-амино-3-гидрокси- 5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA - №метил^-аспарагиновая кислота и иные рецепторы [4, 39, 47, 49]. Астроциты, являющиеся ключевым звеном ГЭБ, после ТПГМ окружают поврежденную область мозга, образуя гли­альный рубец, который защищает неповрежденную часть [16]. Однако сфор­мированный рубец ограничивает приток макрофагов, иммунокомпетентных клеток, ответственных за удаление ингибирующего миелина из поврежденно­го участка, что в конечном счете тормозит процесс функционального восста­новления поврежденной области мозга [34, 47].

При ТПГМ повреждение непосредственно структуры мозга обычно проис­ходит остро, но последующие патоморфологические и патофизиологические реакции осуществляются в две стадии. Первая - физическое повреждение нейронов, глиальных клеток, проводящих путей, сосудов и ГЭБ [12, 14]. По­вреждение клеточных структур мозга предполагает воздействие линейных и вращательных сил на содержимое полости черепа. Линейная сила воздей­ствует по механизму прямого ускорения-замедления, вращательная сила при­водит к скручиванию клеток, прежде всего нейронов на уровне их аксонов в белом веществе, особенно уязвимых к травматическому воздействию. Ак­сональное повреждение характеризуется отеком, надрывами и даже полным разрывом аксонов вследствие ТПГМ [19]. Миелинизированные нервные во­локна более устойчивы к механическим деформациям, чем немиелинизиро- ванные, а при резких внезапных нагрузках аксоны более всего подвержены повреждающему воздействию [30]. Вслед за первичным повреждением мозга развивается сложный, с недостаточно изученными механизмами каскад, из­вестный как вторичное повреждение мозга при ТПГМ. Так, в очагах поражения развивается ишемия, что сопровождается снижением поступления кислорода и глюкозы к клеткам и переводит их на анаэробный тип дыхания с накоплени­ем молочной кислоты. На фоне истощения запасов АТФ на мембранах нервных клеток нарушаются электрохимические процессы, идет накопление избытка ионов кальция в митохондриях и образование свободных радикалов, которые усиливают повреждающее воздействие [4, 19]. Как следствие, развивается вы­раженная местная воспалительная реакция, усугубляющая тяжесть повреж­дения и увеличивающая его зону за счет вовлечения в патологический про­цесс соседних участков нервной ткани. Воспалительная реакция сопровожда­ется активацией и миграцией лейкоцитов, микроглии к месту повреждения и высвобождением цитокинов, обладающих провоспалительными (IL-6 и TNFa) и противовоспалительными (TNFe и IL-10) свойствами. Развивается цитокино- вый шторм, который в дополнение к кислородным радикалам, газообразным медиаторам, протеиназам и другим факторам с цитотоксическими эффекта­ми усугубляет тяжесть вторичного повреждения ткани мозга при ТПГМ [4, 47]. Астроциты активируются и формируют глиальный рубец, изолирующий место повреждения и защищающий неповрежденные клеточные элементы. Суще­ствует мнение, что глиальный рубец предотвращает регенерацию нейронов в очаге поражения и тормозит восстановление структуры и функции ГЭБ [42]. Таким образом, профилактика образования глиального рубца путем ингиби­рования реактивного глиоза может рассматриваться в качестве одного из ме­тодов лечения ТПГМ [31]. Однако имеется точка зрения, основывающаяся на том, что астроциты в глиальном рубце способствуют выживанию окружающих нейронов, выделяя различные метаболиты, такие как глюкоза, факторы роста и питательные вещества [42].

**Свойства МСК и перспективы их применения при ТПГМ**

Положительными маркерами МСК являются CD105, CD73 и CD90, отрица­тельными - CD45, CD34, CD14, CD11b, CD7a, CD19 и HLA-DR [38]. Экспрессия или отсутствие экспрессии вышеупомянутых антигенов обеспечивает разли­чие между МСК и другими клетками, которые могут присутствовать в культуре МСК.

Установлено, что МСК могут дифференцироваться в нейроноподобные и глиальные клетки [42]. Гемопоэтические стволовые клетки поддерживали клетки-потомки в состоянии покоя, защищая их от дифференциации и апоп- тотической гибели, а затем контролировали их пролиферацию и высвобожде­ние их потомства в сосудистую систему [13, 26]. МСК демонстрировали нейро­генез с возможностью превращения в нейроны. Однако они не мигрировали в регионы мозга, где в процессе эмбриогенеза развивается популяция нейро­нов. Имплантированные МСК имитировали поведение нейронных прародите­лей клеток в постнатальном мозге мышей [28].

Добавление МСК как из аутологичных, так и из аллогенных источников в реакцию витромиксированных лимфоцитов привело к подавлению пролифе­ративного ответа лимфоцитов, что свидетельствует о наличии у них иммуно­супрессивных свойств, которые можно использовать с целью уменьшения зоны вторичного повреждения мозга при ТПГМ [21, 47].

МСК облегчают процесс регенерации поврежденной ткани. Так, имплан­тированные в гиппокамп мыши МСК усиливают распространение, миграцию и дифференциацию эндогенных СК [30]. Хемокины, высвобождаемые МСК, воздействуют непосредственно на нейрогенные СК или косвенно, активируют прилежащие астроциты. Снижение концентрации воспалительных цитокинов в тканях легких после воздействия МСК способствует восстановлению по­врежденной ткани [33, 47].

МСК избирательно мигрируют в поврежденные ткани и накапливаются в них [33, 45]. Эта способность МСК к «самонаведению» позволяет обойти труд­ности, связанные с их доставкой в такие деликатные органы, как мозг и серд­це. Введение МСК в поврежденную ткань уменьшает естественный иммунный ответ и содействует собственному регенеративному процессу ткани путем вы­свобождения активных факторов роста [21, 46].

Имеются сведения о том, что МСК при ТПГМ мигрируют к очагам повреж­дения мозговой ткани, проходя через ГЭБ [30, 37]. Показано, что миграция МСК зависит от ряда химических агентов и факторов роста. Выявлены основные механизмы, посредством которых МСК преодолевают ГЭБ [8, 37]. После всту­пления в контакт с эндотелием капилляров МСК выходят из кровотока и инте­грируются в эндотелий с помощью молекул клеточной адгезии VCAM-1/VLA-4 и al integrin [37]. После пересечения эндотелиального барьера МСК внедря­ются в ткани мозга посредством плазматического осмотического давления [2, 8]. Кроме того, в мозге МСК способны пересекать ГЭБ парацеллюлярно, про­никая через плотные межклеточные контакты, которые в физиологическом состоянии непроницаемы. Предположительно, МСК, подобно лимфоцитам, раскрывают плотные контакты в эндотелиальном слое ГЭБ [36]. Установлено, что МСК активируют экспрессию гена TIMP3 в эксперименте, что способству­ет восстановлению функционального состояния ГЭБ за счет уменьшения его проницаемости [35].

Таким образом, способность МСК к нейрогенезу, преодолению ГЭБ, мигра­ции к очагам повреждения, наличие иммуносупрессивных и репаративно-ре­генераторных свойств являются обоснованием целесообразности и доказа­тельством эффективности применения их с целью регенерации повреждений, вызванных ТПГМ [44].

**Экспериментальное применение МСК при ТПГМ**

К настоящему моменту изучен целый ряд потенциальных механизмов, с помощью которых МСК могут улучшить функции ЦНС у пациентов с ТПГМ [29, 44, 48]. Имеются сведения о том, что МСК дифференцируются в нейрональ­ные и астроцитарные клетки при трансплантации крысам с ТПГМ [23]. Про­демонстрировано наличие нейронного ядерного антигена и глиального фи­бриллярного кислотного белка в теменных долях исследуемых животных, что свидетельствует об усилении нейронного роста и способствует улучшению сенсорных и моторных функций [7, 23]. Представленные результаты свиде­тельствуют о наличии репаративного потенциала у МСК при лечении ТПГМ в эксперименте. Показано, что внутривенное введение секретома, полученного из гемопоэтических МСК, привело к снижению количества нервных клеток, находящихся в состоянии апоптоза, и способствовало высвобождению фак­тора роста эндотелия сосудов (VEGF) [22, 34]. Эти результаты поддерживают идею о том, что МСК способствуют нейронной регенерацией и тем самым восстановлению структуры и функций клеток нервной ткани [9]. К основным факторам, выделяемым МСК, относят нейротрофический фактор глиальных клеток, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF), VEGF. Доклинические исследования по использованию МСК в моделях ТПГМ продемонстрировали их способности к миграции, последую­щей выживаемости и дифференцировке в нейроны и астроциты, что сопро­вождалось активацией двигательных функций [10]. Выявлено, что возможно введение лишь факторов, продуцируемых МСК, для улучшения состояния травмированного мозга без трансплантации самих клеток. Потенциальное восстановление функции нервной системы происходит не из-за замены по­гибших нервных клеток МСК, а, вероятнее, из-за того, что локальные клетки- предшественники стимулируются секрецией растворимых факторов МСК, что приводит к выживанию нейрональных клеток-предшественников с последую­щей их дифференцировкой [6, 34].

**Использование МСК при лечении ТПГМ у человека**

Показано, что МСК значительно снижают степень выраженности окисли­тельного стресса при ТПГМ in vitro, активируют миграцию клеток в очаг по­вреждения мозга и таким образом способствуют восстановлению мозга после травмы [40]. Это исследование продемонстрировало возможность исполь­зования МСК в лечении ТПГМ. В другом исследовании имплантировали МСК 10 детям с тяжелым ТПГМ с оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) от 5 до 8 бал­лов и наблюдали за ними в течение 6 месяцев. У семи детей результат был по­ложительным, показав улучшение по ШКГ. У остальных троих детей не про­изошло значительного улучшения качества жизни. Среди детей нет умерших, нет детей с побочными эффектами на фоне применения МСК в их лечении [6].

Установлено, что использование МСК при лечении ТПГМ имеет окно тера­певтической эффективности. В данном исследовании МСК были имплантиро­ваны посредством люмбальной пункции 97 пациентам, 24 из которых находи­лись в вегетативном состоянии. У разных пациентов был разный промежуток времени между ТПГМ и началом клеточной терапии. Результаты показали, что эффективность клеточной терапии МСК тем выше, чем раньше она начи­нается [5].

Имеются сведения о том, что доставка аутологичных МСК пациентам с ТПГМ является безопасной и эффективной процедурой, которая потенци­ально может улучшить неврологическое восстановление за счет увеличения эффективности приживления трансплантированных клеток в месте повреж­дения головного мозга. В работе первоначально клетки в количестве 107-109 вводили непосредственно в поврежденную область мозга во время опера­ции, последующее введение клеток в количестве 108-1010 производили пу­тем внутривенных инфузий. Этот метод делает возможным проведение кле­точной терапии в обычных медицинских учреждениях. Клеточная терапия была проведена восьми пациентам (семь мужчин и одна женщина). Среди пациентов нет умерших. Никто не имел каких-либо побочных эффектов из-за проведенной клеточной терапии, хотя у одного пациента в течение последу­ющих 2 месяцев было два судорожных приступа. Показатель индекса Бартела (шкала оценки уровня повседневной активности) у всех пациентов увеличи­вался на протяжении 6 месяцев лечения [1].

**МСК и ТПГМ: современные проблемы и перспективные направления исследований**

Несмотря на целый ряд научных доказательств, подтверждающих эф­фективность применения МСК в лечении ТПГМ, адаптация и перевод этих методов в клиническую практику остается проблемой по различным при­чинам [10, 35, 41]. Прежде всего, большинство исследований по указанному направлению выполнены в экспериментах на животных [11, 13, 23, 27]. Кроме того, необходима разработка надежных методов доставки МСК, лишенных побочных эффектов. Особое внимание надо уделить разработке способов подготовки МСК к успешной имплантации. Одной из важных причин, огра­ничивающих широкое применение МСК в клинической практике, является недостаточное понимание механизмов «навигации», в соответствии с кото­рыми МСК нацеливаются на определенные (поврежденные) ткани. К насто­ящему моменту существует пробел в понимании механизмов регенерации, вызванных непосредственной дифференцировкой МСК в зонах поврежден­ных структур мозга, и механизмов, связанных с действием паракринных фак­торов, которые секретируются непосредственно МСК и играют роль сигналь­ных катализаторов [40].

Потенциальная ассоциация МСК с процессами онкогенеза является еще одним из важнейших обстоятельств, препятствующих успешному их примене­нию для лечения ТПГМ [27]. Установлено, что введение МСК может привести к подавлению противоопухолевого ответа пациента. Уточняя данный механизм, выявлено, что МСК подавляют пролиферацию лимфоцитов in vitro, вызывая тем самым дефицит иммунного ответа.

К настоящему времени имеются четкие доказательства иммуносупрессив­ного действия МСК при воспалительных процессах [21, 46]. Учитывая тот факт, что вторичные механизмы повреждения мозга при ТПГМ включают тяжелую воспалительную реакцию, использование МСК в лечении пациентов с ТПГМ может вызвать непредвиденные осложнения [46]. Таким образом, использо­вание МСК при лечении ТПГМ требует дополнительных мер предосторожно­сти, особенно во избежание вероятного роста любой опухоли в долгосрочно культивируемых МСК.

Трансплантированные стволовые клетки в моделях животных выжива­ли в течение длительного периода времени, однако их количество, которое дифференцировалось в нейроны и астроциты, было недостаточным для того, чтобы заменить поврежденную нервную ткань. Это побудило исследователей изучить использование гемопоэтических МСК для восстановления нарушен­ных функций. В исследовании крысам внутривенно вводили гемопоэтические МСК через 24 часа после ТПГМ. Неврологические функции значимо восста­новились в группе, получавшей гемопоэтические МСК через 15 дней после ТПГМ, по сравнению с группой плацебо, получавшей физиологический рас­твор. Уровни NGF, BDNF и нейротрофина-3 показали увеличение экспрессии через 2 дня лечения, хотя с течением времени их экспрессия снижалась. В ходе работы установлено, что использование гемопоэтических МСК в острой фазе ТПГМ способствует торможению процесса апоптоза нейронов и глии, что, в свою очередь, улучшает неврологический функциональный исход [27].

Показано, что при использовании МСК с целью лечения повреждений, вызванных ЧМТ, имеется временное окно эффективности [5]. Эффективность лечения тем выше, чем раньше оно начинается. Восстановление было более значительным у тех пациентов, которым терапию МСК проводили сразу после травмы. По этой причине необходимо учитывать влияние фактора времени на эффективность лечения пациентов с ТПГМ. Таким образом, расположение ла­боратории по подготовке МСК, тяжесть ЧМТ и количество вводимых МСК - это лишь некоторые параметры, которые должны быть определены и реализова­ны во всех клинических исследованиях.

Несмотря на наличие целого ряда причин, ограничивающих широкое применение МСК в клинической практике, использование МСК при лечении ТПГМ в последнее десятилетие вызывает огромный интерес. Это связано с тем, что технология культивирования МСК доступна, они не вызывают им­мунного ответа и могут дифференцироваться в клетки нейронального про­исхождения. Их предполагаемая роль в лечении ТПГМ в большей степени определяется воздействием на клетки мозга реципиента. Доказано, что МСК способствуют снижению активности воспалительного процесса в повреж­денной ткани спинного мозга реципиента, а также повышают активность ре­паративно-регенеративных процессов в пораженных нервах [32]. Принимая во внимание тот факт, что МСК могут перемещаться по слоям энторинальной коры мозга и, что более важно, могут проникать через ГЭБ, их использова­ние позволяет обойти одно из основных препятствий при лечении ТПГМ, а именно селективную и целевую доставку необходимых компонентов в по­врежденные зоны мозга.

Указанные выше свойства МСК еще предстоит использовать в полной мере. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся патофизиологии ТПГМ, механизмов действия МСК и их влияния на воспалительные реакции в поврежденных тканях реципиента. Установление механизмов самонаведения МСК в пораженные травмой отделы мозга также важно для того, чтобы эф­фективно и более широко использовать их в клинической практике. Требуют дальнейшего изучения паракринные механизмы воздействия МСК, трансдиф­ференцированных клеток, клеток-предшественников. В последнее время воз­никли опасения по поводу возможной роли МСК в развитии онкологических и аутоиммунных заболеваний. Этот возможный побочный эффект требует дальнейшего изучения. Опубликованные исследования по применению МСК при лечении ТПГМ in vivo в основном кратковременные, длились несколько дней или месяцев, что указывает на необходимость более длительных иссле­дований in vivo перед широким применением МСК в клинической практике с целью лечения пациентов с ТПГМ.

**Литература**

1. A combined procedure to deliver autologous mesenchymal stromal cells to patients with traumatic brain injury / Z. X. Zhang [et al.] // Cytotherapy. - 2008. - Vol. 10. - P. 134-139. doi: 10.1080/14653240701883061.
2. Abbott, N. J., Romero, I. A. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier / N. J. Abbott, I. A. Romero // Mol Med Today. - 1996. - Vol. 2. - P. 106­113. doi: 10.1016/1357-4310(96)88720-X.
3. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro / J. Sanchez-Ramos [et al.] // Exp Neurol. - 2000. - Vol. 164. - P. 247-56. doi: 10.1006/exnr.2000.7389.
4. Algattas, H., Huang, J. H. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury / H. Algattas, J. H. Huang // Int J Mol Sci. - 2013. - Vol. 15. - P. 309-341. doi: 10.3390/ijms15010309.
5. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy in the subacute stage of traumatic brain injury by lumbar puncture / C. Tian [et al.] // Exp Clin Transplant. - 2013. - Vol. 11. - P. 176-181. doi: 10.6002/ect.2012.0053.
6. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for severe traumatic brain injury in children / C. S. Jr Cox [et al.] // Neurosurgery. - 2011. - Vol. 68. - P. 588-600. doi: 10.1227/NEU.0b013e318207734c.
7. Bone marrow mesenchymal stromal cells drive protective M2 microglia polarization after brain trauma / E. R. Zanier [et al.] // Neurotherapeutics. - 2014. - Vol. 11. - P. 679-695. doi: 10.1007/s13311-014-0277-y.
8. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells / C. Steingen [et al.] // J Mol Cell Cardiol. - 2008. - Vol. 44. - P. 1072-1084. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.010.
9. Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity / R. C. Gardner [et al.] // JAMA Neurol. - 2014. - Vol. 71. - P. 1490­1497. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2668.
10. Dobrowolski, S., Lepski, G. Stem cells in traumatic brain injury / S. Dobrowolski, G. Lepski // Am J Neurosci. - 2013. - Vol. 4. - P. 13. doi: 10.3844/amjnsp. 2013.13.24.
11. Does Technique of Mesenchymal Stem Cells Perineural Migration Seem Promising in Technologies of Combined Therapy with Stem Cells? / S. Koulchitsky [et al.] // Biomed J Sci & Tech Res. - 2019. - Vol. 16, iss. 2. BJSTR. MS.ID.002830.
12. Effect of exosomes derived from multipluripotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury / Y. Zhang [et al.] // J Neurosurg. - 2015. - Vol. 122, iss. 4. - P. 856-867. doi: 10.3171/2014.11.JNS14770.
13. Efficiently differentiating vascular endothelial cells from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in serum-free culture / M. Konno [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2010. - Vol. 400, № 4. - P. 461-465.
14. Engineered mesenchymal stem cells with enhanced tropism and paracrine secretion of cytokines and growth factors to treat traumatic brain injury / Z. Wang [et al.] // Stem Cells. - 2015. - Vol. 33. - P. 456-467. doi: 10.1002/ stem.1878.
15. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe / W. Peeters [et al.] // Acta Neurochir. - 2015. - Vol. 157. - P. 1683-1696.
16. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury / D. Myer [et al.] // Brain. - 2006. - Vol. 129. - P. 2761-2772. doi: 10.1093/brain/ awl165.
17. Finkelstein, E. A. The Incidence and Economic Burden of Injuries in the United States / E. A. Finkelstein, P. S. Corso, T. R. Miller // J Epidemiol Community Health. - 2007. - Vol. 61, iss. 10. - P. 926.
18. From blood to the brain: can systemically transplanted mesenchymal stem cells cross the blood-brain barrier? / L. Liu [et al.] // Stem Cells Int. - 2013. ID 435093. doi: 10.1155/2013/435093.
19. Glucose metabolism following human traumatic brain injury: methods of assessment and pathophysiological findings / I. Jalloh [et al.] // Metab Brain Dis. - 2015. - Vol. 30. - P. 615-632. doi: 10.1007/s11011-014-9628-y.
20. Head injury in early adulthood and the lifetime risk of depression / T. Holsinger [et al.] // Arch Gen Psychiatry. - 2002. - Vol. 59. - P. 17-22. doi: 10.1001/ archpsyc.59.1.17.
21. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli / M. Di Nicola [et al.] // Blood. - 2002. - Vol. 99. - P. 3838-3843. doi: 10.1182/blood. V99.10.3838.
22. Hypoxic preconditioning enhances the therapeutic potential of the secretome from cultured human mesenchymal stem cells in experimental traumatic brain injury / C. P. Chang [et al.] // Clin Sci. - 2013. - Vol. 124. - P. 165-76. doi: 10.1042/ CS20120226.
23. Intravenous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells promotes neural regeneration after traumatic brain injury / F. Anbari [et al.] // Neural Regen Res. - 2014. - Vol. 9. - P. 919-923. doi: 10.4103/1673-5374.133133.
24. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta / S.A. Scherjon [et al.] // Stem Cells. - 2004. - Vol. 22. - P. 1338-1345. doi: 10.1634/stemcells.2004-0058.
25. Johnson, V. E. Axonal pathology in traumatic brain injury / V. E. Johnson, W. Stewart, D. H. Smith // Exp Neurol. - 2013. - Vol. 246. - P. 35-43. doi: 10.1016/ j.expneurol.2012.01.013.
26. Kiel, M. J. Uncertainty in the niches that maintain haematopoietic stem cells / M. J. Kiel, S. J. Morrison // Nat Rev Immunol. - 2008. - Vol. 8. - P. 290-301. doi: 10.1038/nri2279.
27. Kim, H. J. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells on traumatic brain injury in rats: secretion of neurotrophic factors and inhibition of apoptosis / H. J. Kim, J. H. Lee, S. H. Kim // J Neurotrauma. - 2010. - Vol. 27. - P. 131-138. doi: 10.1089/neu.2008-0818.
28. Kopen, G. C. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains / G. C. Kopen, D. J. Prockop, D. G. Phinney // Proc Natl Acad Sci USA. - 1999. - Vol. 96. - P. 10711-10716. doi: 10.1073/pnas.96.19.10711.
29. Liver-derived human mesenchymal stem cells: a novel therapeutic source for liver diseases / Y. Wang [et al.] // Stem. Cell Res. Ther. - 2016. - Vol. 7, № 1. - P. 71.
30. Long-term recovery after bone marrow stromal cell treatment of traumatic brain injury in rats / A. Mahmood [et al.] // J Neurosurg. - 2006. - Vol. 104. - P. 272-277. doi: 10.3171/jns.2006.104.2.272.
31. Madikians, A. A. clinician’s guide to the pathophysiology of traumatic brain injury / A. A. Madikians // Indian J Neurotrauma. - 2006. - Vol. 3. - P. 9. doi: 10.1016/S0973-0508(06)80004-3.
32. Mead, B. Mesenchymal stem cell therapy for retinal ganglion cell neuroprotection and axon regeneration / B. Mead, B. A. Scheven // Neural Regen Res. - 2015. - Vol. 10. - P. 371-373. doi: 10.4103/1673-5374.153681.
33. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells / L. Da Silva Meirelles [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. - 2009. - Vol. 20. - P. 419-427. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
34. Mesenchymal stem cells for treatment of CNS injury / M. F. Azari [et al.] // Curr Neuropharmacol. - 2010. - Vol. 8. - P. 316. doi: 10.2174/157015910793358204.
35. Mesenchymal stem cells regulate blood-brain barrier integrity through TIMP3 release after traumatic brain injury / T. Menge [et al.] // Sci Transl Med. - 2012. - Vol. 4. - P. 161ra150. doi: 10.1126/scitranslmed.3004660.
36. Mesenchymal stem cells transmigrate across brain microvascular endothelial cell monolayers through transiently formed inter-endothelial gaps / T. Matsushita [et al.] // Neurosci Lett. - 2011. - Vol. 502. - P. 41-45. doi: 10.1016/ j.neulet.2011.07.021.
37. Mesenchymal stem cells transmigrate over the endothelial barrier / A. Schmidt [et al.] // Eur J Cell Biol. - 2006. - Vol. 85. - P. 1179-1188. doi: 10.1016/ j.ejcb.2006.05.015.
38. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici [et al.] // Cytotherapy. - 2006. - Vol. 8. - P. 315-317. doi: 10.1080/14653240600855905.
39. Mitochondrial targeted neuron focused genes in hippocampus of rats with traumatic brain injury / P. Sharma [et al.] // Int J Crit Illn Inj Sci. - 2012. - Vol. 2. - P. 172-179. doi: 10.4103/2229-5151.100931.
40. Paracrine factors of human mesenchymal stem cells increase wound closure and reduce reactive oxygen species production in a traumatic brain injury in vitro model / D. Torrente [et al.] // Hum Exp Toxicol. - 2014. - Vol. 33. - P. 673­684. doi: 10.1177/0960327113509659.
41. Progenitor cell therapies for traumatic brain injury: barriers and opportunities in translation / P. A. Walker [et al.] // Dis Model Mech. - 2009. - Vol. 2. - P. 23-38. doi:10.1242/dmm.001198.
42. Rolls, A. The bright side of the glial scar in CNS repair / A. Rolls, R. Shechter, M. Schwartz // Nat Rev Neurosci. - 2009. - Vol. 10. - P. 235-241. doi: 10.1038/ nrn2591.
43. Schouten, J. W. Epidemiology of Traumatic Brain Injury / J. W. Schouten, A. I. R. // Handb Clin Neurol. - 2015. - Vol. 127. - P. 3-13.
44. Somatotopic principle of perineural implantation of stem cells in patients with brain injuries / Y. Shanko [et al.] // J Neurol Stroke. - 2018. - Vol. 8, № 5. - P. 259-261.
45. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium feasibility, cell migration, and body distribution / I. M. Barbash [et al.] // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 863-868. doi: 10.1161/01. CIR.0000084828.50310.6A.
46. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their use for immunotherapy / M. J. Hoogduijn [et al.] // Int Immunopharmacol. - 2010. - Vol. 10. - P. 1496-1500. doi: 10.1016/j.intimp.2010.06.019.
47. Traumatic brain injury and inflammation: emerging role of innate and adaptive immunity // Pathogenesis, Monitoring, Recovery and Management / E. Dardiotis [et al.] ; editor A. Agrawal. Rijeka: InTech, 2012. - P. 23-38. Available from: [http://www.intechopen.com/books/brain-injury-pathogenesis-monitoring- recovery-and-management/traumatic-brain-injury-and-inflammation- emerging-role-of-innate-and-adaptive-immunity](http://www.intechopen.com/books/brain-injury-pathogenesis-monitoring-recovery-and-management/traumatic-brain-injury-and-inflammation-emerging-role-of-innate-and-adaptive-immunity).
48. Ullah, I. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective / I. Ullah, R. B. Subbarao, G. J. Rho // Biosci. Rep. - 2015. - Vol. 35, № 2. - P. e00191.
49. Werner, C. Traumatic Brain Injury / C. Werner // Mayfield Brain & Spine. - 2017. - Mode of access: <http://www.mayfieldclinic.com/PE-TBI.htm>.

УДК [616.13.002.2-004.6-005.8]:616-037

Сидорович Э.К.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Sidarovich E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Анализ уровней маркеров системного воспаления у пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий с учетом выраженности клинических проявлений, распространенности атеросклероза, наличия сопутствующих заболеваний

Systemic Inflammation Markers Levels in Ischemic Stroke Patients with Extracranial Arteries Atherosclerosis Taking into Account Stroke Severity, the Prevalence of Atherosclerosis and Concomitant Diseases

Резюме

Проведен анализ уровней маркеров системного воспаления у 308 пациен­тов с ИМ при атеросклерозе экстракраниальных артерий с учетом выражен­ности клинических проявлений, распространенности атеросклероза, наличия сопутствующих заболеваний. Повышение уровней маркеров системного вос­паления ассоциировалось с более тяжелым течением инфаркта мозга и более высокой летальностью. В то же время у пациентов с ИМ при АС ЭКА установ­лена зависимость уровней маркеров системного воспаления от активности

и распространенности атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий. Выявлена связь уровней маркеров системного воспаления с наличи­ем сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, ожирения, острых и хро­нических инфекций). Полученные нами данные подтверждают мнение о том, что одним из механизмов влияния сопутствующих заболеваний на выражен­ность клинических проявлений и тяжесть исходов инфаркта мозга является усиление системного воспаления. Сопутствующие неинфекционные и инфек­ционные заболевания способны постоянно поддерживать системное воспа­ление низкой градации, являясь «молчащими донорами» (“silent contributors”) нейровоспаления, и тем самым вносить вклад в развитие и усугубление тече­ния ИМ.

**Ключевые слова:** системное воспаление, маркеры, инфаркт мозга, атеро­склероз экстракраниальных артерий, сопутствующие заболевания, сахарный диабет, ожирение.

Abstract

Systemic inflammation markers levels analysis in 308 ischemic stroke patients with extracranial arteries atherosclerosis taking into account the severity of clinical manifestations, the prevalence of atherosclerosis, the presence of concomitant diseases was carried out. Increased systemic inflammation markers levels were associated with ischemic stroke severity and higher mortality. On the other hand, the relationship between the increased systemic inflammation markers levels and high activity and prevalence of atherosclerotic lesions was revealed. An association of systemic inflammation markers levels with the presence of concomitant diseases (diabetes mellitus, obesity, acute and chronic infections) was found. Our data confirm the opinion that one of the mechanisms concomitant diseases effect on the ischemic stroke clinical manifestations and outcomes severity is an increase in systemic inflammation. Concomitant non-infectious and infectious diseases are able to constantly maintain low-grade systemic inflammation, being “silent donors” of neuroinflammation, and thereby contribute to the development and aggravation of ischemic stroke in the patients with extracranial arteries atherosclerosis.

**Keywords:** systemic inflammation, markers, cerebral infarction, extracranial arteries atherosclerosis, concomitant diseases, diabetes mellitus, obesity.

Введение

Учитывая тот факт, что инфаркты мозга (ИМ) составляют 80-87% от общего числа инсультов, а атеросклероз (АС) экстракраниальных артерий (ЭКА) раз­личной выраженности наблюдается у 90% взрослых пациентов [1], основной вклад в медико-социальное бремя цереброваскулярных заболеваний вносит развитие ИМ у пациентов с наличием АС ЭКА. Повышение эффективности диа­гностики и лечения ИМ при АС ЭКА является одной из наиболее актуальных задач современной медицины.

В результате экспериментальных и клинических исследований установле­на роль фокального воспаления в развитии и пролонгировании ишемическо­го поражения головного мозга (ГМ) с формированием так называемой воспа­лительной полутени, увеличением размера очага ИМ через 24 ч - 7 дней от начала заболевания, а также в реализации реперфузионных нарушений после тромболизиса [2-4].

ИМ с локальным воспалением вызывает системный воспалительный от­вет, характеризующийся воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, молекулярных и клеточных факторов крови с повышением температуры тела, уровней лейкоцитов, провоспалительных цитокинов в периферической крови (ПК), выработкой в печени белков острой фазы [5]. С другой стороны, в результате экспериментальных исследований установлена возможность об­ратного влияния системного воспаления (СВ) на течение фокального ишеми­ческого процесса в ГМ в связи с проникновением провоспалительных моле­кулярных (цитокинов) и клеточных (лейкоцитов) факторов из ПК к очагу ИМ через гематоэнцефалический барьер, что способствует усугублению фокаль­ного воспаления и ишемического повреждения ГМ [6].

В экспериментальных исследованиях установлено, что повреждение ГМ при ИМ было более выраженным у животных с АС, артериальной гипертен­зией, сахарным диабетом [7], ожирением [8], острыми или хроническими ин­фекциями [9, 10].

В то же время клинические исследования по изучению особенностей СВ у пациентов с ИМ с учетом наличия и выраженности АС ЭКА и других сопут­ствующих заболеваний единичны [11], остается нерешенной проблема повы­шения эффективности лечения ИМ на основе разработки стратегий противо­воспалительного воздействия [12].

**Цель исследования**

Провести анализ уровней маркеров СВ у пациентов с ИМ при АС ЭКА с учетом выраженности клинических проявлений, распространенности АС, на­личия сопутствующих заболеваний.

**Материалы и методы**

Объектом исследования были 308 пациентов (169 мужчин и 139 женщин) с ИМ при АС ЭКА в возрасте 68,0 [57,0; 75,0] года, обследованных на клиниче­ских базах неврологических отделений УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска», ГУ «Республиканский научно-прак­тический центр неврологии и нейрохирургии».

Основанием для постановки диагноза ИМ при АС ЭКА служили данные клинического, нейровизуализационного обследования, ультразвукового ис­следования артерий. Среди пациентов с ИМ у 99 (32,1%) диагностирован ИМ в правом каротидном бассейне артерий (КБА), у 97 (31,5%) - ИМ в левом КБА, у 106 (34,5%) - в вертебробазилярном бассейне артерий, у 6 (1,9%) - мультифо­кальный ИМ в разных бассейнах артерий. У пациентов с ИМ АГ наблюдалась в 284 (92,2%) случаях, инфаркт миокарда в анамнезе - в 40 (13,0%), сахарный диабет - в 54 (17,5%), инсульт/ТИА в анамнезе - в 53 (17,2%), ожирение - в 62 (20,1%).

Пациентам с ИМ проводилось клиническое неврологическое обсле­дование, включавшее оценку неврологических нарушений - по шкале ин­сульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS) [13], функциональной активности и уровня зависимости пациента от окружающих - по индексу активностей повседневной жизни Бартел [14], модифицированной шкале Рэнкина (МШР) [15].

Для решения поставленных задач в ходе исследования выделялись под­группы пациентов: по степеням тяжести ИМ - легкий (суммарный балл NIHSS <5 баллов), средней степени тяжести (5-14 баллов), тяжелый (15-24 балла), крайне тяжелый (>25 баллов); по клиническому типу согласно Оксфордшир- ской классификации ИМ - тотальный, парциальный, ИМ в бассейне задней циркуляции или ВББА, лакунарные (диаметром <15 мм в бассейне перфори­рующих артерий) и нелакунарные (>15 мм в диаметре) ИМ.

Ультразвуковое исследование ЭКА выполнялось на аппара­те A^son Cypress (Siemens), магнитно-резонансная томография ГМ прово­дилась на аппарате Magnetom Symphony, напряженность магнитного поля - 1,5 Тл (Siemens), компьютерная томография ГМ - на аппарате SomatomA. CR фирмы Siemens (Германия) по общепринятым методикам. Локальное утол­щение КИМ, выступающее в просвет сосуда и стенозирующее его просвет более 20% по диаметру, свидетельствовало о наличии атеросклеротической бляшки (АСБ) у 244 пациентов. Гомогенные, с ровной поверхностью АСБ счи­тали стабильными, гетерогенные АСБ с зонами разной эхогенности, гипо- эхогенные АСБ с плотными включениями и образованиями типа «ниша» - нестабильными.

МРТ ГМ проводилась на аппаратах Magnetom Symphony, напряженность магнитного поля - 1,5 Тл (Siemens), или Discovery MR 750 W, 3,0 Тл (General Electric), с соблюдением стандартного протокола исследования ГМ в аксо­нальной, коронарной и сагиттальной плоскостях, в режимах T1 - взвешенные изображения (ВИ), T2 - ВИ, T2 - FLAIR, T2 - PROPELLER, диффузионно-взве­шенные изображения (ДВИ), МР-ангиография. Компьютерная томография проводилась на аппарате SomatomA. CR фирмы Siemens (Германия) по обще­принятым методикам.

Лабораторные исследования крови пациентов с ИМ при АС ЭКА и груп­пы контроля проводились в первые 48 ч и через 14 дней от начала заболе­вания. Содержание СРБ в сыворотке ПК определяли высокочувствительным методом (1^СРБ) с применением иммунотурбидиметрии на автоматическом анализаторе KONELAB 30i фирмы Thermo Fisher Scientific Co. (США) с примене­нием реактивов DIALAB (Австрия). Определение уровня фибриногена, белков С и S и D-димеров в плазме крови проводили на автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PRO с использованием реагентов фирмы Instrumentation Laboratory (США). Иммуноферментный анализ содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 про­водился с использованием наборов для твердофазного иммуноанализа (Immunotech, Beckman Coulter, France) по принципу «сэндвича».

Сравнительный анализ количественных признаков в независимых груп­пах осуществляли с использованием критериев Манна - Уитни (Mann-Whitney test, U-критерий), Краскела - Уоллиса (Kruskal-Wallis test, H-критерий), каче­ственных признаков - хи-квадрат (Chi-square test, х2), хи-квадрат с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square х2), одностороннего критерия Фишера (Fisher exact p, one-tailed), анализа таблиц сопряженности. При множественном срав­нении показателей в группах применяли z-критерий.

**Результаты и обсуждение**

У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым ИМ уровни лейкоцитов в ПК, к^СРБ значимо превышали соответствующие показатели у лиц с легким и среднетяжелым течением ИМ (p<0,05) (табл. 1). Более высокий уровень к^СРБ отмечен также у пациентов со среднетяжелым ИМ в сравнении с легким ИМ (р<0,05). Уровень фибриногена был значимо выше в подгруппах пациентов с тяжелым и крайне тяжелым ИМ в сравнении с легким ИМ (р<0,05). Повыше­ние уровней ИЛ-6, ИЛ-8 и снижение уровня альбумина в ПК отмечено у паци­ентов с крайне тяжелым ИМ в сравнении с лицами с ИМ средней или легкой степени тяжести (р<0,05).

У пациентов с уровнем к^СРБ в сыворотке крови выше 3,0 мг/л отмече­ны более выраженные неврологические (по шкале NIHSS), функциональные (по индексу Бартел и МШР) нарушения, в сравнении с подгруппой пациентов с уровнем к^СРБ менее 3,0 мг/л, в разные сроки от начала заболевания (в пер­вые 48 ч и через 14 дней от начала заболевания), р<0,003 (табл. 2).

Кроме того, у пациентов с уровнем к^СРБ >3,0 мг/л был более высоким удельный вес лиц с нейровизуализационными признаками отека ГМ, более значительным объем очага ИМ (p<0,015).

Таким образом, выявлена связь повышения уровня СВ с более значитель­ной тяжестью ИМ, выраженностью неврологических и функциональных нару­шений, более обширными очагами ИМ и отека ГМ.

Таблица 1

Уровни маркеров СВ в крови пациентов с ИМ при АС ЭКА в зависимости от тяжести заболевания, Me [LQ; UQ]

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Подгруппы пациентов в зависимости от степени тяжести ИМ** | | | | **Kruskal - Wallis test, Н, p** |
| **легкая (I)** | **средняя (II)** | **тяжелая (III)** | **крайне тяжелая**  **(IV)** |
| Лейкоциты в ПК, х109/л | 7,5 [6,6; 8,5] | 7,7 [6,7; 9,3] | 9,4 [7,9; 10,5] | 10,8  [8,5; 13,0] | 42,499 (<0,0001)1) |
| hsCPB, мг/л | 2,9 [1,5; 6,0] | 4,2 [2,7; 7,9] | 8,6 [5,0; 12,2] | 10,0  [8,0; 15,5] | 84,258 (<0,0001)2) |
| Фибриноген, г/л | 4,0 [3,3; 5,2] | 4,6 [3,6; 5,4] | 4,8 [4,2; 5,9] | 5,6 [4,6; 6,9] | 19,186 (0,0003)3) |
| Сывороточный ферритин, мкг/л | 118,0  [69,9; 200,1] | 127,9  [67,2; 194,3] | 1463 [92,4; 211,5] | 147,5  [93,3; 225,0] | 2,288 (0,515) |
| Альбумин, г/л | 43,8 [40,8; 47,0] | 46,7 [43,1; 49,1] | 37,4 [34,1; 48,8] | 36,6 [32,4; 42,8] | 8,869 (0,031)4) |
| ИЛ-6, пг/мл | 6,1 [5,3; 13,2] | 5,8 [3,1; 12,5] | 7,2 [6,1; 20,4] | 26,0 [10,1; 60,6] | 9,697 (0,0213)5) |
| ИЛ-8, пг/мл | 7,705  [5,695; 34,952] | 6,602 [3,894; 17,63] | 11,11  [7,588; 41,83] | 18,7 [12,89; 58,7] | 11,760 (0,008)6) |

Примечания: статистически значимые различия показателей в строках (обозначены надстрочными цифрами) при попарном сравнении между группами пациентов:

1) z=3,882, pI:III=0,0006; z=3,311, pII:III=0,006; z=5,612, pI:IV<0,0001; z=5,083, pII:IV<0,0001;

2) z=3,188, pI:II=0,008; z=6,463, pI:III<0,0001; z=3,451, pII:III=0,003; z=8,35, pI:IV<0,0001; z=5,675, pII:IV<0,0001;

3) z=3,03, pI:III=0,015; z=4,042, pI:IV=0,0003;

4) z=2,774, pII:IV=0,033;

5) z=2,813, pI:IV=0,029; z=3,015, pII:IV=0,015;

6) z=3,039, pII:IV=0,014.

Следующим этапом исследования было установление вероятной роли АС ЭКА и соматических заболеваний в «поддержании» СВ у пациентов с ин­сультом. Результаты анализа уровней маркеров СВ в зависимости от состоя­ния АСБ и распространенности АС ЭКА приведены в табл. 3 и 4. В подгруппе пациентов с нестабильными АСБ были более высокими уровни лейкоцитов, фибриногена, к^СРБ и ИЛ-6 в крови в сравнении с пациентами, у которых не было отмечено признаков нестабильности АСБ при УЗИ ЭКА (табл. 3).

Двустороннее атеросклеротическое стенозирование внутренней сонной артерии у пациентов с ИМ также было связано с более высоким уровнем со­держания маркеров СВ в сравнении с пациентами с односторонним АС стено­зированием (табл. 4).

Таблица 2

Выраженность неврологических, функциональных нарушений, показателей нейровизуализации у пациентов с ИМ при АС ЭКА в зависимости от уровня С-реактивного белка в сыворотке крови

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Подгруппы пациентов с учетом уровня hsСРБ** | | **р** |
| **<3,0 мг/л (n=99)** | **>3,0 мг/л (n=209)** |
| **Оценка неврологического и функционального дефицита (баллы по шкалам), Me [LQ; UQ]** | | | |
| NIHSS1) | 6,0 [4,0; 10,0] | 11,0  [6,0; 16,0] | U=49903), p<0,0001 |
| NIHSS2) | 4,0 [2,0; 6,0] | 6,0 [3,0; 9,0] | U=5 2 79,53), р=0,003 |
| Индекс Бартел1) | 45,0 [22,5; 60,0] | 15,0  [5,0; 50,0] | U=42 1 3,53), p<0,0001 |
| Индекс Бартел2) | 70,0 [45,0; 90,0] | 50,0 [20,0; 80,0] | U=43 1 0,53), р=0,0009 |
| Шкала Рэнкина1) | 3,0 [2,0; 4,0] | 4,0 [3,0; 5,0] | U=28 883), p<0,0001 |
| Шкала Рэнкина2) | 2,0 [1,5; 3,0] | 3,0 [2,0; 4,0] | U=3 3 76,53), р=0,0003 |
| **Показатель нейровизуализации** | | | |
| Признаки отека головного мозга, абс. (%) | 9 (9,1) | 44 (21,0) | X2= 5,934), p=0,015 |
| Объем ИМ, см3, Me [LQ; UQ] | 0,972 [0,250; 6,01] | 5,91  [1,084; 30,38] | U=38 293), p<0,0001 |

Примечания:

1) значение показателя в первые 48 ч заболевания;

2) значение показателя через 14 дней от начала заболевания;

3) статистическая значимость различия по критерию Mann - Whitney U Test;

4) статистическая значимость различия по критерию х2.

Полученные данные могут являться отражением роли СВ в активации ате­росклеротического процесса ЭКА. С другой стороны, могут свидетельствовать о вкладе сосудистого атеросклеротического воспаления в поддержание СВ при инсульте.

У пациентов с уровнем ИзСРБ >3,0 мг/л (табл. 5) удельный вес лиц с сахарным диабетом и ожирением, а также с инфекциями (в том числе с пневмонией), предшествовавшими ИМ или осложнявшими его течение, был значимо выше, чем среди пациентов с уровнем ИзСРБ <3,0 мг/л (p<0,05).

Таблица 3

Уровни маркеров СВ у пациентов с ИМ в зависимости от состояния

атеросклеротических бляшек при ультразвуковом исследовании ЭКА, Me [LQ; UQ]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Подгруппы пациентов с учетом состояния АСБ** | | **Статистическая** |
| **стабильные (n=121)** | **нестабильные (n=123)** | **значимость различия (Mann-Whitney U Test, р)** |
| Лейкоциты в ПК, х10’/л | 8,0 [6,6; 10,3] | 8,9 [7,5; 10,7] | 4353,5 (0,049) |
| hsCPB, мг/л | 4,4 [2,4; 8,0] | 7,9 [4,6; 10,4] | 4072,5 (<0,0001) |
| Фибриноген, г/л | 4,7 [3,5; 5,3] | 4,8 [4,06; 6,6] | 2663,5 (0,045) |
| ИЛ-6, пг/мл | 3,07 [0,03; 3,07] | 7,23 [5,52; 26,02] | 482,0 (0,023) |

Таблица 4

Содержание маркеров СВ у пациентов с ИМ в зависимости

от распространенности атеросклеротического поражения ЭКА, Me [LQ; UQ]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Подгруппы пациентов с учетом распространенности АС стенози­рования Эка** | | **Статистическая значимость различия** |
| **одностороннее (n=132)** | **двустороннее (n=112)** | **(Mann-Whitney U Test, р)** |
| hsCPB, мг/л | 4,8 [2,5; 8,0] | 7,5 [3,3; 10,0] | 5235 (0,008) |
| Фибриноген, г/л | 4,4 [3,6; 5,4] | 4,9 [4,2; 6,3] | 2989,5 (0,006) |
| Альбумин, г/л | 45,7 [36,6; 48,9] | 39,7 [33,8; 46,0] | 180,5 (0,03) |

Как представлено в табл. 6, летальность у пациентов с ИМ с уровнем к|зСРБ >3,0 мг/л была значительно выше, чем у лиц с hsCPB <3,0 мг/л, в сроки 30 дней (14,3 (95% ДИ 9,6-19,11)), р=0,0003; 90 дней (21,5 (95% ДИ 15,9-27,104)), p<0,0001 и 3 года от начала заболевания (34,9 (95% ДИ 28,464-41,391)), х2=19,7, р<0,0001.

Таблица 5

Сопутствующие заболевания у пациентов с ИМ при АС ЭКА в зависимости от уровней С-реактивного белка в сыворотке крови, абс. (%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Подгруппы пациентов с учетом уровня hsСРБ** | | **Р** |
| **<3,0 мг/л (n=99)** | **hs СРБ >3,0мг/л (n=209)** |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| Артериальная гипертензия | 90 (90,9) | 194 (92,8) | Х2=131), р=0,7206 |
| Сахарный диабет | 7 (7,1) | 47 (22,5) | Х2=10,02), р=0,0016 |
| Ожирение | 10 (10,1) | 52 (24,9) | Х2=8,231), p=0,0041 |
| Инсульт/ТИА в анамнезе | 11 (11,1) | 42 (20,09) | Х2=3,202), р=0,0736 |
| Предшествующие инфекции | 26 (26,3) | 50 (23,9) | Х2=0,202), р=0,6565 |
| в том числе тяжелые | 2 (2,0) | 18 (8,6) | 0,023) |
| Инфекционные осложнения инсульта | 11 (11,1) | 55 (26,3) | Х2=8,342), р=0,0039 |
| в том числе тяжелые | 2 (2,0) | 29 (13,9) | 0,00043) |

Примечания:

1) статистическая значимость различия по критерию х2;

2) статистическая значимость различия по критерию Yates corrected Chi-square х2;

3) статистическая значимость различия по критерию Fisher exact p, one-tailed.

Таблица 6

Летальность пациентов с ИМ в зависимости от уровня С-реактивного белка в сыворотке крови (n, P, 95% ДИ, на 100 пациентов)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Летальность** | **Подгруппы пациентов с учетом уровня hsСРБ** | | **р** |
| **<3,0 мг/л (n=99)** | **>3,0 мг/л (n=209)** |
| 30 дней | 2 (2,0 (95% ДИ -0,75-4,79)) | 30 (14,3 (95% ДИ  9,6-19,11)) | р=0,00031) |
| 90 дней | 2 (2,0 (95% ДИ -0,75-4,79)) | 45 (21,5 (95% ДИ 15,9-27,104)) | p<0,00011) |
| 3 года | 10 (10,1 (95% ДИ  4,16-16,04)) | 73 (34,9 (95% ДИ 28,464-41,391)) | Х2=19,72), р<0,0001 |

Примечания:

1) статистическая значимость различия по критерию Fisher exact p, one-tailed;

2) статистическая значимость различия по критерию х2.

Заключение

Повышение уровня СВ ассоциировалось с более выраженным ишемиче­ским повреждением ГМ при нейровизуализации, более тяжелым течением ИМ и более высокой летальностью. В то же время у пациентов с ИМ установ­лена зависимость уровней маркеров СВ от активности и распространенности атеросклеротического поражения ЭКА (более высокие уровни маркеров СВ при активном и распространенном АС). Выявлена связь повышения уровней маркера СВ - СРБ с наличием сопутствующих заболеваний (сахарного диабе­та, ожирения, острых и хронических инфекций).

Полученные результаты согласуются с имеющимися данными о роли вос­паления в патогенезе АС, ожирения, сахарного диабета. Согласно современ­ной концепции атерогенеза, АС представляет собой длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда. Воспаление играет большую роль в инициации АС, повреждении сосудистой стенки, нестабильности АСБ и воз­никновении тромботических осложнений [16].

Фактором, определяющим формирование АС, служат в первую очередь про­дукты окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые взаимо­действуют с рецепторами на макрофагах и других дендритных клетках (TLR4, CD36 и др.) [17], в результате чего высвобождаются активные формы кислоро­да, стимулирующие образование инфламмасом - цитоплазменных комплек­сов семейства белков NLRP3, обеспечивающих активацию провоспалитель- ных цитокинов [18].

В результате эндотелиальные клетки артерий индуцируют выработку/ экспрессию ими и макрофагами провоспалительных факторов и хемокинов (ФНО-а, ИЛ-1в, ИЛ-6, TLR2, TLR4, NF-kB, МСР-1, молекул межклеточной и сосу­дистой клеточной адгезии - ICAM-1, VCAM-1), которые способствуют привле­чению новых макрофагов в эндотелиальное и субэндотелиальное простран­ство. В последующем реакции воспаления играют существенную роль в про­грессировании АС, росте и дестабилизации АСБ с нарушением целостности ее покрышки и формированием тромба [19].

Гипертрофия и повреждение жировой ткани при ожирении приводят к активации макрофагов, эндотелиоцитов, адипоцитов с повышением выброса широкого спектра провоспалительных цитокинов, хемокинов, названных ади- покинами, в ПК [20].

Патогенез сахарного диабета 2-го типа тесно связан с системным воспале­нием низкой градации, которое предшествует клиническим проявлениям за­болевания. Значительную роль играет воспаление в области островков под­желудочной железы, которое опосредуется активацией TLR-4, формированием NLRP3-инфламмасом и высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а, МСР-1), рекрутированием моноцитов/макрофагов из ПК [21,22].

Полученные данные подтверждают мнение о том, что одним из механиз­мов влияния сопутствующих заболеваний (атеросклероза, сахарного диабета, ожирения, инфекций) на выраженность клинических проявлений и тяжесть исходов ИМ является усиление СВ, роль которого в поддержании и усугу­блении течения ишемического поражения ГМ доказана ранее в эксперимен­тальных и нейровизуализационных исследованиях. Сопутствующие неинфек­ционные и инфекционные заболевания способны постоянно поддерживать СВ низкой градации, являясь «молчащими донорами» (“silent contributors”) нейровоспаления, и тем самым вносить вклад в развитие и усугубление тече­ния ИМ [23].

Проблема системного воспаления при инсульте в настоящее время стано­вится особенно актуальной в связи с возможностью взаимного отягощения течения инсульта и коронавирусной инфекции COVID-19, в патогенезе разви­тия которой также задействованы механизмы системного воспаления, приво­дящего к эндотелиальной дисфункции и коагулопатии [24].

Противовоспалительные стратегии, направленные на уменьшение выра­женности ишемического поражения ГМ, являются целесообразными. В схеме вторичной медицинской профилактики ИМ при АС ЭКА необходимо акценти­рование внимания на адекватном своевременном лечении сопутствующих за­болеваний.

**Литература**

1. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century / Y. Bejot [et al.] // Presse Med. - 2016. - Vol. 45, № 12, pt. 2. - P. e391-e398.
2. Anrather, J. Inflammation and Stroke: An Overview / J. Anrather, C. Iadecola // Neurotherapeutics. - 2016. - Vol. 13, № 4. - P. 661-670.
3. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke / A. Liesz [et al.] // Brain. - 2011. - Vol. 134, pt. 3. - P. 704-720.
4. The ‘‘inflammatory penumbra’’ in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence / M. Gauberti [et al.] // Eur. Stroke J. - 2016. - Vol. 1, № 1. - P. 20-27.
5. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke / B. W. McColl [et al.] // Neuroscience. - 2009. - Vol. 158, № 3. - P. 1049-1061.
6. Brain inflammation is induced by co-morbidities and risk factors for stroke / С. Drake [et al.] // Brain Behav. Immun. - 2011. - Vol. 25, № 6. - P. 1113-1122.
7. Experimental stroke in the female diabetic, db/db, mouse / S. J. Vannucci [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. - 2001. - Vol. 21, № 1. - P. 52-60.
8. Inflammatory and injury responses to ischemic stroke in obese mice / S. Terao [et al.] // Stroke. - 2008. - Vol. 39, № 3. - P. 943-950.
9. Chronic systemic infection exacerbates ischemic brain damage via a CCL5 (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)-mediated proinflammatory response in mice / A. Denes [et al.] // J. Neurosci. - 2010. - Vol. 30, № 30. - P. 10086-10095.
10. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation / A. Denes [et al.] // Brain Behav. Immun. - 2010. - Vol. 24, № 5. - P. 708-723.
11. Сидорович, Э. К. Влияние выраженности системного воспаления, инфекций, инсульт-индуцированной иммунодепрессии на течение и исходы инфаркта мозга / Э. К. Сидорович // Здравоохранение. - 2016. - № 9. - С. 17-24.
12. Ultra-sensitive molecular MRI of vascular cell adhesion molecule-1 reveals a dynamic inflammatory penumbra after strokes / M. Gauberti [et al.] // Stroke. - 2013. - Vol. 44, № 7. - P. 1988-1996.
13. Goldstein, L. B. Interrater reliability of the NIH stroke scale / L. B. Goldstein, C. Bertels, J. N. Davis // Arch. Neurol. - 1989. - Vol. 46, № 6. - P. 660-662.
14. The Barthel ADL index: a reliability study / C. Collin [et al.] // Int. Disabil. Stud. - 1988. - Vol. 10, № 2. - P. 61-63.
15. Sulter, G. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials / G. Sulter, C. Steen, J. De Keyser // Stroke. - 1999. - Vol. 30, № 8. - P. 1538-1541.
16. Ross, R. Atherosclerosis - an inflammatory disease / R. Ross // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 104. - P. 115-126.
17. The effects of ox-LDL in human atherosclerosis may be mediated in part via the toll-like receptor 4 pathway / H. Geng [et al.] // Mol Cell Biochem. - 2010. - V. 342, N1-2. - P. 201-206.
18. Schroder, K. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? / K. Schroder, R. Zhou, J. Tschopp // Science. - 2010. - Vol. 327, № 5963. - P. 296-300.
19. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: From mice to humans / P. Libby [et al.] // Immunity. - 2013. - Vol. 38. - P. 1092-1104.
20. Increased brain microvascular MMP-9 and incidence of haemorrhagic transformation in obese mice after experimental stroke / B.W. McColl [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. - 2010. - Vol. 30. - P. 267-272.
21. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study / J. Spranger [et al.] // Diabetes. - 2003. - Vol. 52, № 3. - P. 812-817.
22. Interaction between cytokines and inflammatory cells in islet dysfunction, insulin resistance and vascular disease / Y. Imai [et al.] // Diabetes Obes Metab. - 2013. - Vol. 15, Suppl 3. - P. 117-129.
23. Neuroinflammation and comorbidities are frequently ignored factors in CNS pathology / R. E. Sandu [et al.] // Neural Regen. Res. - 2015. - Vol. 10, № 9. - P. 1349-1355.
24. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management / Wang Z. [et al.] // Frontiers in Neurology. - 2020. - Vol. 11, article 571996.

УДК 617.53.616.13-008.6:616.711-007.55-085.826

Борисенко А.В.

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

Borisenko A.

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

Влияние мануальной терапии

на постуральную функцию у пациентов с синдромом позвоночной артерии

Effect of Manual Therapy on Postural Function in Patients with Vertebral Artery Syndrome

Резюме

Исследование постуральной функции на динамической стабилометриче- ской платформе показало, что у пациентов с клиническими проявлениями синдрома позвоночной артерии выявляются изменения некоторых характе­ристик постуральной функции, свидетельствующие о нарушениях в работе центральных механизмов поддержания позы и равновесия, обусловленных наличием дисциркуляции в вертебрально-базилярном бассейне артерий. Установлено, что включение мануальной терапии в комплексное лечение пациентов c синдромом позвоночной артерии приводит к улучшению посту­ральной функции и функционирования центральных механизмов поддержа­ния позы и равновесия.

**Ключевые слова:** постуральная функция, синдром позвоночной артерии, ма­нуальная терапия.

Abstract

The study of postural function on a dynamic stabilometric platform showed that in patients with clinical manifestations of vertebral artery syndrome, changes in some characteristics of postural function are revealed, indicating disturbances in the work of the central mechanisms for maintaining posture and balance, caused by the presence of discirculation in the vertebral-basilar artery basin. It was found that the inclusion of manual therapy in the complex treatment of patients with vertebral artery syndrome leads to an improvement in postural function and the functioning of the central mechanisms for maintaining posture and balance.

**Keywords:** postural function, vertebral artery syndrome, manual therapy.

Введение

В зоне кровоснабжения вертебрально-базилярной системы артерий нахо­дятся важнейшие центры регуляции сердечной деятельности, сосудистого то­нуса, равновесия, ретикулярная формация [1]. Дисциркуляции в вертебраль­но-базилярном бассейне артерий приводят к развитию клиники начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения, синдрома позво­ночной артерии (СПА), дисциркуляторной энцефалопатии. Дисциркуляции наблюдаются у большинства пациентов с атеросклерозом, артериальной гипертензией, дегенеративно-дистрофическими изменениями в шейном от­деле позвоночника. Клиническими проявлениями дисциркуляторных нару­шений в вертебробазилярном бассейне артерий являются головные боли, головокружение, шум в ушах, зрительные и глазодвигательные расстройства, нарушения статики и координации движений, вегетативные нарушения [2-6]. Клиника СПА часто наблюдается у пациентов с различными цервикогенными болевыми синдромами, обусловленными дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного отдела позвоночника, патобиомеханическими нару­шениями (ПБН) в позвоночно-двигательных сегментах (ПДС), мышцах, фиброз­ных тканях шеи и плечевого пояса [4, 7, 8]. Среди причин СПА значительная роль отводится дегенеративно-дистрофическим изменениям в шейном от­деле позвоночника, а также морфологическим изменениям в позвоночных артериях (стеноз, окклюзия, деформация, аномалии артерий). Компрессия позвоночной артерии в отверстии поперечного отростка позвонка может быть обусловлена остеофитами и унковертебральным артрозом [9]. Патологи­ческая импульсация из дистрофически измененных ПДС, мышц и фиброзных тканей шеи вызывает локальный и отраженный болевой синдром, реакции со стороны мышц, сосудов, висцеральных органов и других тканей, приводя к формированию мышечно-тонических, нейроваскулярных и нейродистрофи- ческих нарушений, также может приводить к развитию СПА [10].

Наряду с медикаментозным лечением, у пациентов с клиническими прояв­лениями СПА применяется мануальная терапия (МТ). Доказано, что лечебные техники МТ, направленные на коррекцию ПБН, способствуют улучшению ге­модинамики в вертебрально-базилярном бассейне артерий [11-13]. Недоста­точно изучено влияние МТ на нарушения статики и координации движений у пациентов с клиническими проявлениями СПА.

**Цель исследования**

Изучить влияние МТ на постуральную функцию (ПФ) у пациентов с СПА.

**Материалы и методы**

Под наблюдением находились 52 пациента с клиническими проявления­ми СПА. 20 пациентам проводилось медикаментозное лечение (контрольная группа), у 32 традиционное лечение дополнялось МТ (основная группа). Ис­следование ПФ проводили с использованием динамической стабилометриче- ской платформы (ДСП) с записью параметров ПФ в вертикальном положении исследуемого на платформе и использованием физиологической нагрузки с активацией проприоцептивных, зрительных и акустических систем в следую­щих режимах записи: со зрительной стимуляцией, с акустической стимуляци­ей с открытыми глазами, с акустической стимуляцией с закрытыми глазами, с активацией проприоцепторов при изменении углового наклона плоскости платформы без фиксации взора, с активацией проприоцепторов с фиксацией взора, с осознанием ощущения углового наклона плоскости с закрытыми гла­зами. Изучались следующие параметры ПФ: 1. Количество отклонений общего центра масс за пределы заданных параметров в горизонтальной плоскости (n). 2. Суммарное (совокупное) время нахождения общего центра масс (ЦМ) за пределами заданных параметров возможного отклонения (t); частота ошибок (ЧО) в единицу времени; эффективность действий (ЭД) пациента в период те­ста в %; среднее время постурального ответа (СВПО) в секундах [14, 15]. Ис­следование ПФ проводилось в группах пациентов с СПА до и после лечения и у 40 здоровых лиц. Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту.

**Результаты**

Значения различных характеристик ПФ при исследовании на ДСП здоро­вых лиц и пациентов с СПА представлены в табл. 1. Анализ данных проводил­ся с использованием сравнительного анализа для непараметрических данных по Mann-Whitney U Test.

При анализе представленных в табл. 1 данных отмечается тенденция к уменьшению показателя n у пациентов с СПА по сравнению со здоровыми лицами при исследовании ПФ во всех режимах записи, кроме режима аку­стической БОС. При СПА определяются достоверное уменьшение (Р<0,05) ЧО в режимах записи зрительной, акустической и проприоцептивной БОС и тенденция к уменьшению в остальных режимах записи. У этих пациентов

Таблица 1

Средние значения параметров ПФ в группе здоровых лиц и пациентов с СПА и записи в шести режимах биологической обратной связи (БОС)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Режимы записи** | **№ п/п** | **Параметры** | **Здоровые (n=40)** | **СПА (n=52)** | **Z Mann- Whitney** |
| Зрительная БОС | 1 | n | 59,14±26,5 | 55±23,7 | — |
| 2 | t | 29,85±12,2 | 33±13,1 | — |
| 3 | ЧО | 2,07±0,6 | 1,72±0,5 | -2,5\* |
| 4 | ЭД | 50,26±20,3 | 44,9±21,7 | — |
| 5 | СВПО | 0,535±0,17 | 0,63±0,2 | 2,32\* |
| Акустическая БОС | 1 | n | 60,65±27,9 | 59,09±24,2 | - |
| 2 | t | 29,35±12,2 | 34,0±12,7 | - |
| 3 | ЧО | 2,17±0,64 | 1,78±0,4 | —2,47\* |
| 4 | ЭД | 51,09±20,54 | 43,28±21,1 | - |
| 5 | СВПО | 0,499±0,15 | 0,6±0,2 | 2,71\* |
| Акустическая БОС с депривацией зрения | 1 | n | 96,48±25,6 | 80,52±28,6 | —2,51\* |
| 2 | t | 44,07±6,12 | 42,38±7,9 | — |
| 3 | ЧО | 2,21±0,58 | 1,91±0,5 | — |
| 4 | ЭД | 26,56±10,2 | 29,48±13,3 | — |
| 5 | СВПО | 0,482±0,12 | 0,57±0,2 | — |
| Проприоцептив­ная БОС | 1 | n | 66,57±32,9 | 44,48±18,8 | —2,86\* |
| 2 | t | 37,99±11,9 | 39,76±10,4 | — |
| 3 | ЧО | 1,81±0,7 | 1,17±0,5 | —4,11\* |
| 4 | ЭД | 36,70±20,0 | 33,76±17,3 | — |
| 5 | СВПО | 0,653±0,31 | 1,07±0,7 | 4,18\* |
| Проприоцептив­ная БОС с фикса­цией взора | 1 | n | 64±27,1 | 51,81±28 | — |
| 2 | t | 37,15±10,1 | 38,38±13,5 | — |
| 3 | ЧО | 1,75±0,6 | 1,48±0,7 | — |
| 4 | ЭД | 38,07±16,76 | 36,14±22,6 | — |
| 5 | СВПО | 0,69±0,6 | 0,88±0,5 | — |
| Проприоцептив­ная БОС с депри­вацией зрения | 1 | n | 93,31±28,9 | 81,0±30,1 | — |
| 2 | t | 46,94±4,7 | 46,66±6,5 | — |
| 3 | ЧО | 1,99±0,6 | 1,77±0,6 | — |
| 4 | ЭД | 21,8±7,8 | 22,14±10,7 | — |
| 5 | СВПО | 0,559±0,24 | 0,84±1,1 | — |

Примечание: \* р<0,05.

Таблица 2

Средние значения параметров ПФ в контрольной и основной группах пациентов с СПА

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Режимы записи** | **№ п/п** | **Параметры** | **Основная группа (n=32)** | **Контрольная группа (n=20)** | **Z Mann- Whitney** |
| Зрительная БОС | 1 | n | 69,3±28,7 | 56,3±20,6 | — |
| 2 | t | 31,0±15,1 | 29,28±11,14 | — |
| 3 | ЧО | 2,4±0,5 | 2,01±0,53 | 2,16\* |
| 4 | ЭД | 48,3±25,2 | 51,1±18,58 | — |
| 5 | СВПО | 0,44±0,1 | 0,53±0,1 | -2,16\* |
| Акустическая БОС | 1 | n | 77,2±33,6 | 63,15±34,9 | — |
| 2 | t | 31,2±12,96 | 31,3±7,4 | - |
| 3 | ЧО | 2,58±0,54 | 2,02±0,9 | 3,35\* |
| 4 | ЭД | 47,95±21,6 | 47,9±12,59 | - |
| 5 | СВПО | 0,4±0,08 | 0,59±0,26 | —3,28\* |
| Акустическая БОС с депривацией зрения | 1 | n | 112,45±22,06 | 92,8±29,11 | 2,3\* |
| 2 | t | 42,85±4,9 | 43,28±5,35 | — |
| 3 | ЧО | 2,63±0,49 | 2,14±0,58 | 3,08\* |
| 4 | ЭД | 28,5±8,07 | 27,9±8,89 | — |
| 5 | СВПО | 0,3±0,07 | 0,5±0,18 | —3,07\* |
| Проприоцептив­ная БОС | 1 | n | 69,2±26,03 | 65,03±31,09 | — |
| 2 | t | 35,7±14,5 | 36,8±8,6 | — |
| 3 | ЧО | 2,12±0,72 | 1,79±0,8 | — |
| 4 | ЭД | 40,5±24,1 | 38,6±14,27 | — |
| 5 | СВПО | 0,56±0,38 | 0,6±0,28 | — |
| Проприоцептив­ная БОС с фикса­цией взора | 1 | n | 71,15±28,3 | 71,9±34,22 | — |
| 2 | t | 36,7±13,56 | 39,4±6,9 | — |
| 3 | ЧО | 2,06±0,65 | 1,77±0,6 | — |
| 4 | ЭД | 38,8±22,6 | 34,3±11,5 | — |
| 5 | СВПО | 0,57±0,37 | 0,6±0,2 | — |
| Проприоцептив­ная БОС с деприва­цией зрения | 1 | n | 105,5±17,52 | 96,7±33,4 | — |
| 2 | t | 47,55±4,9 | 46,25±6,7 | — |
| 3 | ЧО | 2,23±0,38 | 2,1±0,65 | — |
| 4 | ЭД | 20,8±8,25 | 22,9±11,3 | — |
| 5 | СВПО | 0,46±0,08 | 0,5±0,17 | — |

Примечание: \* р<0,05.

выявляется при сравнении с группой здоровых лиц тенденция ухудшения ЭД в режимах записи зрительной и акустической БОС. Сравнение в исследуемых группах данных СВПО показало, что реакция постуральной системы на откло­нение ЦМ от заданных параметров достоверно ухудшается, при этом увели­чивается время постурального ответа (Р<0,05) у пациентов с СПА в режимах записи зрительной, акустической и проприоцептивной БОС и имеет аналогич­ную тенденцию в остальных режимах записи.

Средние значения некоторых параметров ПФ, полученных при исследо­вании на ДСП у пациентов с СПА, получавших медикаментозное лечение, и пациентов, которым проводилась МТ, представлены в табл. 2.

Анализ представленных в табл. 2 данных показывает, что в группе паци­ентов с СПА, получавших МТ, по сравнению с контрольной достоверно выше (р<0,05) средние значения ЧО при исследовании в режимах записи зритель­ной, акустической БОС и акустической БОС с депривацией зрения. При срав­нении ЧО в основной группе и группе здоровых лиц в этих режимах записи видно, что частота ошибок в единицу времени увеличивается у пациентов, получавших МТ, и приближается к значениям этого параметра у здоровых. Отмечается тенденция улучшения ЭД в режимах записи зрительной, акусти­ческой БОС до средних значений ЭД у здоровых лиц в исследуемых основной и контрольной группах пациентов с СПА. Анализ динамики СВПО в основной и контрольной группах показал достоверное (р<0,05) уменьшение средних значений этого параметра у пациентов, получавших МТ, при исследовании в режимах записи зрительной, акустической БОС и акустической БОС с депри­вацией зрения, что свидетельствует о достоверном улучшении реакции по­стуральной системы на отклонение ЦМ от заданных параметров.

**Обсуждение**

В работе механизма поддержания позы и равновесия принимают участие зрительная, вестибулярная и проприоцептивная сенсорные афферентации. Поступающая информация обрабатывается в центральной нервной системе и модулируется активностью ретикулярной формации, экстрапирамидной системы, мозжечка и коры. Для реализации этой задачи организмом исполь­зуются различные постуральные синергии (ПС), целью которых является под­держание адекватной ориентации частей тела относительно друг друга и в пространстве без утраты равновесия. ПС призваны также ограничивать ко­лебания тела в вертикальном положении пределами площади опоры и обе­спечивать регуляцию тонуса антигравитационных мышц. Важнейшей формой поддержания позы является реактивный постуральный контроль, позволяю­щий за счет использования динамических ПС проводить коррекцию позы при внезапных внешних воздействиях. Для эффективного решения этих задач не­обходима сохранность и адекватная работа всех входящих в функциональную систему компонентов, обеспечивающих планирование, программирование и реализацию программы поддержания позы и равновесия, а также постоян­ный афферентный поток информации по каналам зрительной, вестибулярной, проприоцептивной сенсорных систем [16, 17].

При анализе данных, полученных при исследовании ПФ на ДСП, отмечает­ся тенденция к уменьшению показателя колебаний тела в вертикальном по­ложении у пациентов с СПА по сравнению со здоровыми лицами при иссле­довании ПФ во всех режимах записи, кроме режима акустической БОС. При СПА определяются достоверное уменьшение (Р<0,05) ЧО в режимах записи зрительной, акустической и проприоцептивной БОС и тенденция к уменьше­нию в остальных режимах записи, тенденция ухудшения ЭД в режимах записи зрительной и акустической БОС. Реакция постуральной системы на откло­нение ЦМ от заданных параметров достоверно ухудшается, при этом увели­чивается время постурального ответа (Р<0,05) у пациентов с СПА в режимах записи зрительной, акустической и проприоцептивной БОС и имеет аналогич­ную тенденцию в остальных режимах записи. Полученные данные свидетель­ствуют о нарушениях в работе центральных механизмов поддержания позы и равновесия у пациентов с СПА, обусловленных наличием дисциркуляции в вертебрально-базилярном бассейне артерий.

Анализ и сравнение полученных при исследовании ПФ в основной и кон­трольной группах показывают, что в результате лечения ЭД восстанавлива­ется до значений у здоровых лиц в обеих исследуемых группах пациентов с СПА. Однако в основной группе при сравнении с контрольной отмечаются по­зитивные изменения некоторых показателей ПФ. Достоверно увеличиваются (р<0,05) средние значения ЧО при исследовании в режимах записи зритель­ной, акустической БОС и акустической БОС с депривацией зрения, частота ошибок в единицу времени увеличивается и приближается к значениям этого параметра у здоровых лиц, достоверно (р<0,05) уменьшаются средние зна­чения СВПО при исследовании в режимах записи зрительной, акустической БОС и акустической БОС с депривацией зрения. Полученные данные свиде­тельствуют о том, что включение МТ в комплексное лечение пациентов с СПА приводит к более выраженному улучшению функционирования центральных механизмов поддержания позы и равновесия, обусловленных наличием дис- циркуляции в вертебрально-базилярном бассейне артерий.

**Заключение**

У пациентов с СПА при исследовании ПФ на ДСП выявляются измене­ния некоторых характеристик ПФ, свидетельствующие о нарушениях в ра­боте центральных механизмов поддержания позы и равновесия, обуслов­ленных наличием дисциркуляции в вертебрально-базилярном бассейне артерий.

Включение МТ в комплексное лечение пациентов с СПА приводит к более выраженному по данным динамической стабилометрии улучшению ПФ, функ­ционирования центральных механизмов поддержания позы и равновесия, обусловленных наличием дисциркуляции в вертебрально-базилярном бас­сейне артерий.

**Литература**

1. Нефедов, А. Ю. Анатомо-физиологические аспекты вертебрально­базилярной недостаточности / А. Ю. Нефедов, Е. В. Асфандиярова // Мануальная терапия. - 2004. - Т. 14, № 2. - С. 87-88.
2. Бахтадзе, М. А. Сравнение пиковой систолической скорости кровотока по экстракраниальным сегментам позвоночных артерий у больных начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне и у здоровых добровольцев / М. А. Бахтадзе, В. Н. Галагуза, Н. В. Сидорская // Мануальная терапия. - 2006. - Т. 24, № 4. - С. 7-12.
3. Нефедов, А. Ю. Диагностика вертебрально-базилярной недостаточности (Этиология, патофизиология и мануальная терапия) / А. Ю. Нефедов, А. Б. Ситель // Мануальная терапия. - 2015. - №2(58). - С. 50-59.
4. Ситель, А. Б. Неврологические расстройства при спондилогенных нарушениях кровообращения / А. Б. Ситель // Мануальная терапия. - 2009. - Т. 33, №1. - С. 64-75.
5. Ситель, А. Б. Мануальная терапия / А. Б. Ситель // Мануальная терапия. - 2015. - №3(59). - С. 31-51.
6. Ситель, А. Б. Комплексная оценка неврологических проявлений и ограничения жизнедеятельности у больных со спондилогенной вертебрально-базилярной недостаточностью / А. Б. Ситель // Мануальная терапия. - 2016. - №1(61). - С. 14-22.
7. Нефедов, А. Ю. Функциональные деформации позвоночных артерий и их роль в развитии вертебрально-базилярной недостаточности / А. Ю. Нефедов, Е. В. Асфандиярова // Мануальная терапия. - 2004. - Т. 14, № 2. - С. 84-85.
8. Влияние дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника на нарушение гемодинамики в вертебрально-базилярной системе / А. Б. Ситель [и др.] // Мануальная терапия. - 2010. - №1(37). - С. 10-21.
9. Шмидт, И. Р. Синдром позвоночной артерии, обусловленный шейным остеохондрозом / И. Р. Шмидт // Мануальная терапия. - 2001. - № 2. - С. 36-47.
10. Иваничев, В. Г. О роли проприорецепции в миофасциальном болевом синдроме шеи при дискоординации движений / В. Г. Иваничев // Казанский медицинский журнал. - 2008. - Т. 87, № 3. - С. 328-331.
11. Тян, В. Н. Комплексная терапия цереброваскулярных расстройств, обусловленных вертеброгенными причинами / В. Н. Тян, В. С. Гойденко // Мануальная терапия. - 2011. - №4 (44). - С. 19-25.
12. Мануальная терапия пациентов с синдромом позвоночной артерии / Д. Д. Молоков [и др.] // Мануальная терапия. - 2016. - № 3(63). - С. 56-59.
13. Красноярова, Н. А. Патогенетическое обоснование мануальной терапии при нарушениях мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной системе / Н. А. Красноярова // Мануальная терапия. - 2002. - Т. 5, № 1. - С. 15-19.
14. Лихачев, С. А. Исследование функции равновесия в клинике нервных болезней / С. А. Лихачев, А. В. Борисенко, А. Н. Качинский // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии. - 2007. - № 9. - С. 80-89.
15. Лихачев, С. А. Возрастные аспекты постуральной функции по данным динамической постурографии / С. А. Лихачев, А. В. Борисенко, А. Н. Качинский // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии. - 2008. - № 10. - С. 120-127.
16. Гурфинкель, В. С. Регуляция позы человека / В. С. Гурфинкель, Я. М. Коц, М. Л. Шик. - М., 1965. - 265 с.
17. Дамулин, И. В. Нарушения равновесия и походки у пожилых / И. В. Дамулин, Т. Д. Жученко, О. С. Левин // Достижения в нейрогериатрии ; под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. - М.: ММА, 1995. - С. 71-97.

УДК [616.74-009.7]-08-031.84

Лихачев С.А.1, Миронов С.А.2

1. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
2. Верхнедвинская центральная районная больница, Верхнедвинск, Беларусь

Likhachev S.1, Mironov S.2

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

2Verhnedvinsk Central District Hospital, Verhnedvinsk, Belarus

Лечебно-диагностическая последовательность при миофасциальном болевом синдроме

Therapeutic and Diagnostic Sequence for Myofascial Pain Syndrome

Резюме

Миофасциальный болевой синдром (МФС) - это проблема, преследующая каждого живого человека. При этом существует множество подходов к его устранению - как медикаментозных, так и немедикаментозных.

Медикаментозные методы с применением миорелаксантов, обезболиваю­щих препаратов и других групп препаратов эффективны, но противоболевой эффект достигается длительное время и их применение сопряжено с риском развития разного рода побочных реакций (желудочно-кишечные, сердечно­сосудистые).

Немедикаментозные методы широко представлены разного рода физиотера­певтическими процедурами, иглорефлексотерапией, акупрессурой, мануаль­ной терапией и массажем. Как самостоятельные лечебные процедуры, так и в комплексе с медикаментозной терапией показывают высокую эффективность в работе с МФС. Если ближе рассмотреть описанные выше немедикаментоз­ные методы, то легко понять, что «на бумаге» все выглядит хорошо и перспек­тивно, но «на деле» проблематично для большинства специалистов, работаю­щих с такими пациентами.

Проблемами, стоящими на пути применения описанных выше методов, явля­ются: отсутствие в большинстве клиник необходимых для лечения МФС физио­терапевтических аппаратов, врачей-рефлексотерапевтов, мануальных тера­певтов. Также большую роль играет отсутствие базовых навыков мануального лечения у врачей первичного звена, что впоследствии ведет к увеличению сроков лечения и хронизации процесса.

**Ключевые слова:** миофасциальный болевой синдром, триггерная точка, так­тильный ориентир, миогелозные цепи, карта боли, треугольник мышечной боли, картина боли.

Abstract

Myofascial pain syndrome (MPS) is a problem that haunts every living person. At the same time, there are many approaches to its elimination, both medication and non-medication.

Medical methods with the use of muscle relaxants, analgesics and other groups of drugs are effective, but the analgesic effect is achieved for a long time and their use is associated with the risk of developing various kinds of adverse reactions (gastrointestinal, cardiovascular disorders).

Non-drug methods are widely represented by various kinds of physiotherapeutic procedures, acupuncture, acupressure, manual therapy and massage. Both independent treatment procedures and in combination with drug therapy show good therapeutic efficiency in working with MPS. If we take a closer look at the non-drug methods described above, it is easy to understand that everything looks good and promising “on paper”, but in fact it is problematic for most specialists working with such patients.

The problems standing in the way of using the methods described above are: the absence in most clinics of physiotherapeutic devices, reflexologists, manual therapists necessary for the treatment of MPs. Also, the lack of basic skills of manual treatment among primary care physicians plays an important role, which subsequently leads to a delay in treatment and chronicity of the process.

**Keywords:** myofascial pain syndrome, trigger point, tactile landmark, myogelous chains, pain map, muscle pain triangle, pain pattern.

Введение

Известно, что залогом успеха в лечении МФС является выключение всех триггерных точек не только в первичном очаге боли, но и в отдаленных мыш­цах. В литературе, посвященной мышечной боли, описано огромное коли­чество МФС, причин их возникновения и зон отраженной боли. На приеме в поликлинике врачу, не владеющему какими-либо специальными методами диагностики и лечения, сложно сопоставить миофасциальную боль описан­ной пациентом локализации с зонами формирования первичных, вторичных триггерных точек и зон отраженной боли, что существенно затрудняет лече­ние МФС [1-3].

Если рассматривать ситуацию с лечением МФС в амбулаторных условиях изнутри, работая неврологом поликлиники районной больницы, наиболее простым, быстрым и эффективным методом лечения МФС является акупрес­сура [4, 5].

Акупрессура - это узконаправленный метод рефлексотерапии, используе­мый для устранения или облегчения МФС. Суть метода заключается в том, что в зонах боли обнаруживаются болезненные мышечные уплотнения - триггер­ные точки (ТТ), раздражение которых вызывает усиление боли. Применяя аку­прессуру, мы находим ТТ и путем давления на них (ишемической компрессии) достигаем расслабления спазмированной мышцы и уменьшения болевого синдрома.

**Цель работы**

Описать лечебно-диагностическую последовательность, используемую в работе с МФС, которая позволит клиницисту облегчить и сократить процесс диагностики и лечения пациента с МФС.

**Основная часть**

Спазм мышц является основной причиной возникновения МФС, а источ­ником боли являются образующиеся в данных мышцах ТТ. Триггерная точка - это небольшой узелок-уплотнение в мышце, воздействие на который вызыва­ет воспроизведение болевого синдрома.

Эффективность лечения МФС зависит не только от правильности подбора зоны для лечебного воздействия, но и от правильной оценки объема воздей­ствия. Именно с этой целью мы разработали лечебно-диагностический алго­ритм, позволяющий максимально эффективно воздействовать на МФС, при этом сокращая длительность лечебного сеанса [6]. В алгоритм входит после­довательность из 5 пунктов:

1. Определение тактильных ориентиров.
2. Формирование миогелозных цепей.
3. Составление карты боли.
4. Определение геометрии боли.
5. Оценка картины боли.

Данный алгоритм в полном объеме выполняется на первом сеансе для определения зоны воздействия и прогнозирования изменения болевого син­дрома, далее он может сокращаться для уменьшения длительности сеанса.

Прогнозирование изменения распространенности боли можно наглядно описать на примере формирования МФС при люмбоишиалгии (рис. 1): 1) появление первичного очага боли;

1. иррадиация боли с образованием вторичных ТТ в пояснице;
2. формирование анталгической позы и ТТ в ягодичной области, после чего пациент начинает жаловаться на иррадиацию боли в тазобедренный сустав;
3. в связи с нарастанием болевого синдрома пациент начинает беречь по­раженную конечность, что приводит к формированию ТТ в мышцах бедра и появлению иррадиации боли в бедро;
4. пациент продолжает придерживаться описанной выше манеры поведе­ния, что приводит к образованию ТТ в мышцах голени и расширению зоны боли.

Учитывая написанное выше, начиная работать с пациентом, мы преследу­ем 2 цели, воздействуя на ТТ:

1. Диагностическую - для уточнения, является ли ТТ активной и вызывает ли ее раздражение знакомые пациенту боли, с которыми он пришел к врачу.
2. Лечебную - направленную на ликвидацию ТТ и, соответственно, мышеч­ного спазма.

При диагностическом воздействии мы находим болезненный узелок и, кратковременно надавливая на него, пытаемся спровоцировать «симптом



1. **с. 1. Изменение распространения болевого синдрома при люмбоишиалгии** скачка» или «симптом узнавания боли» - боли, которая знакома пациенту, что покажет нам активную ТТ и ту зону, откуда стоит стартовать в лечебном сеансе.

При лечебном воздействии, длительно надавливая на ТТ, мы стараемся достигнуть ощущения возникновения под пальцем волны локального су­дорожного мышечного ответа (ЛМСО), которая свидетельствует о том, что наше воздействие привело к разрушению ТТ и расслаблению мышечного пучка.

Перед проведением диагностического и лечебного воздействия необхо­димо подготовить пациента к предстоящим ощущениям. Зачастую пациенты описывают ощущения от воздействия как «укол иглой» или как будто «ужали­ла пчела» (в более тяжелых случаях - «рой пчел»).

Следует учитывать, что в процессе лечебного воздействия включается тормозной механизм регулирования боли - усиление болевой пульсации вы­зывает перегрузку симпатической нервной системы, и организм как саморе­гулирующаяся система активирует парасимпатическую нервную систему, что­бы снять перегрузку с симпатической нервной системы. Данное наблюдение можно описать следующим образом: при проведении сеанса акупрессуры пациент отмечает усиление потоотделения, появление чувства жара по все­му телу и головокружения, при этом болевой синдром заметно уменьшается. Головокружение развивается за счет урежения частоты сердечных сокраще­ний и снижения артериального давления. Данная зависимость более выраже­на у женщин с неустойчивым эмоциональным фоном и мужчин, страдающих артериальной гипертензией и ожирением различной степени. В 2 случаях у женщин с истероидным типом личности и выраженным болевым синдромом наблюдалось предобморочное состояние.

**Определение тактильного ориентира**

Проводя мануально-мышечное тестирование в зоне боли, мы обнаружи­ваем активные ТТ и, надавливая на них, вызываем их разрушение и распро­странение от них ЛМСО, идущего к следующей триггерной точке. Примерное расстояние, на которое распространяется ЛМСО, составляет около 2 см.

Именно эта «судорожная волна», ведущая нас от точки к точке, называет­ся тактильным ориентиром (ТО). Определение и использование ТО позволяет более точно и лаконично во времени воздействовать на ТТ для достижения максимального эффекта.

Использование ТО позволяет выстраивать миогелозные цепи.

Миогелозная цепь (МЦ) - это участок мышечного пучка, включающий в себя все ТТ - от первичной ТТ тактильного ориентира и до точки, от которой не возникало локальной мышечной судорожной реакции.

Выключение МЦ, а не отдельных ТТ, позволяет добавить в работу с пациен­том элемент некоторой систематичности.

Систематичность поясняется следующим образом: поэтапно определя­ются и выключаются первичные ТТ и идущие от них МЦ, что позволяет нам тщательно проработать всю зону боли, инактивируя даже те точки, которые обнаруживаются только после того, как к ней дойдет «судорожная волна» ТО, т. е. латентные ТТ.

Не применяя тактильный ориентир с миогелозными цепями, опираясь только на пальпацию, мы выборочно перескакиваем с мышцы на мышцу, вы­ключая какие-то отдельные ТТ, что кратковременно позволяет облегчить па­циенту боль. Но через некоторое время боли вернутся, т. к. активируются ла­тентные ТТ, которые трудно обнаружить при работе с пациентом.

Определение тактильного ориентира и миогелозных цепей - практиче­ские этапы, т. к. выполняются с непосредственным воздействием на пациента. Карта боли, треугольники мышечной боли, картина боли - описательные эта­пы, и определяются уже в процессе лечения.

Карта боли выстраивается при осмотре пациента после применения ТО и МЦ во время первичного сеанса акупрессуры.

Механическое воздействие на ТТ по описанным выше алгоритмам при­водит к расслаблению спазмированных мышц, что способствует улучшению локального кровотока в самих мышцах и развитию ограниченной зоны ло­кальной кожной вегетативной реакции в виде ее гиперемии. Границы зоны гиперемии соотносимы с зоной воздействия. Выраженность вегетативной ре­акции зависит от количества проработанных ТТ (т. е. запущенности процесса) и выраженности болевого синдрома (т. к. меняется выраженность тормозного регулирования боли).

Соотнося данные карт боли, жалобы пациентов и анатомические особен­ности локализации зон боли, описанных пациентами, для каждого пациента подбирались зоны терапевтического воздействия, которые укладывались в треугольники мышечной боли.

Треугольник мышечной боли (ТМБ) - это область тела человека, ограни­ченная условными графическими границами, внутри которой локализуется описываемая боль. Границы данной области можно привязать к определен­ным анатомическим образованиям, исходя из зоны локализации боли, ее рас­пространенности и выраженности.

Всего было выделено 3 группы треугольников:

1. большие двусторонние треугольники;
2. большие односторонние треугольники;
3. малые односторонние треугольники.

Большие двусторонние ТМБ - это треугольники, захватывающие обе по­ловины задней поверхности тела человека и в большинстве случаев рас­пространяющиеся на несколько уровней (например, грудной и поясничный отделы позвоночника). Часто встречаются у пациентов с длительным нелечен- ным болевым синдромом.

Большие односторонние ТМБ - это треугольники, ограничивающие на разных уровнях одну половину задней поверхности тела человека. Так же как и первая группа, встречаются у пациентов с длительным болевым синдромом, но не таким продолжительным по сроку существования.

Малые односторонние ТМБ - это треугольники малых размеров, обычно располагаются на одном уровне и с одной стороны. Встречаются у пациентов при первичном появлении боли или на завершающих этапах лечения МФС.

Работа с пациентами, у которых зоны боли укладываются в первую и вто­рую группу, занимает больше времени, т. к. уменьшение зоны боли и, соответ­ственно, размера ТМБ требует большего количества сеансов, чем при боли, локализующейся в треугольниках третьей группы. Если пациент обращается на прием с недавно возникшей болью, то ее можно устранить всего за пару сеансов, работая с третьей группой треугольников. Соответственно, если во время лечения большой ТМБ переходит в малый, то это свидетельствует о по­ложительной динамике в лечении МФС и уменьшении болевого синдрома.

Причем увеличение зоны боли идет зачастую по схеме 1-2-3, а уменьшение - 3-2-1 или 2-1 - в зависимости от запущенности патологического процесса.

Одним из критериев оценки эффективности проведенного лечебного се­анса является анализ картины боли, которая формируется во время сеанса.

Картина боли - это локальная кожная вегетативная реакция, возникающая в ответ на лечебное воздействие в ТМБ. При ее анализе оцениваются выра­женность вегетативной реакции в ТМБ и равномерность заполнения гипере­мией. Также в процессе анализа мы находим участки кожи без гиперемии или «пробелы», при пальпации которых обнаруживаются болезненные тяжи с со­держащимися в них ТТ, которые до этого не определялись за счет поверхност­ного дефанса мышц.

Оценка картины боли позволяет работать с МФС более углубленно и дает возможность прорабатывать более глубокие слои мышц за счет посеансового снижения мышечного тонуса.

**Кинический случай**

Пациентка Т., 41 год, находилась на стационарном лечении в РНПЦ не­врологии и нейрохирургии с диагнозом: хроническая левосторонняя церви- кобрахиалгия, выраженный миофасциальный болевой синдром. Пациентка активно предъявляла жалобы на боли в левой верхней конечности, левом надплечье в межлопаточной области слева. Болевой синдром ограничивал функцию левой верхней конечности, заставлял пациентку щадить руку и ис­пользовать анталгические корригирующие жесты, особенно перед сном и при попытке встать с кровати.

**Анамнез.** Считала себя больной более 4 месяцев. Проходила несколько курсов амбулаторного лечения с применением анальгетиков, миорелаксан­тов и антиконвульсантов, на фоне чего наблюдалась некоторая положитель­ная динамика. Со слов пациентки, постоянно принимала обезболивающие препараты. В сентябре 2021 г. госпитализирована в РНПЦ неврологии и ней­рохирургии для лечения по поводу цервикобрахиалгии, где ей было предло­жено пройти лечение с применением полуавтоматического противоболевого аппарата (ППА-01).

**Неврологический статус.** Сознание ясное. Ориентирована верно. Адек­ватна. Зрачки равновелики, нистагма нет, движения глазных яблок в полном объеме, носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Рефлек­сов орального автоматизма нет. Сила в конечностях - 5 баллов. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы рав­новеликие, средней живости. Подошвенные, брюшные рефлексы одинаковы, вызываются с обеих сторон. Патологических стопных рефлексов нет. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую, коленопяточную пробу выполняет удов­летворительно. Убедительных расстройств чувствительности не выявлено. Суставно-мышечная чувствительность не нарушена. Менингеальных симпто­мов нет. Походка не изменена. Дефанс ромбовидной и дельтовидной мышц, мышц надплечья и задне-латеральной поверхности плеча слева. Выраженное ограничение движений в левом плечевом суставе. Боли в руке усиливаются при движении в плечевом суставе. При пальпации мышц выявляются болез­ненные тяжи с наличием в них ТТ в ромбовидной и дельтовидной мышцах, мышцах надплечья и задне-латеральной поверхности плеча слева.

**Физикальное обследование.** При пальпации мышц, расположенных в описываемых зонах болезненности, выявлялись болезненные мышечные тяжи с пальпируемыми в них ТТ. При компрессии в ромбовидной мышце, мышцах надплечья и дельтовидной мышце слева усиливались боль и ирра­диация в руку. При оценке подвижности плечевого сустава слева выявлялось выраженное ограничение движений за счет нарастания болевого синдро­ма. Окраска боли: ноющая, колющая, жгучая, стреляющая. Боли усиливались ночью и при движениях. Оценка интенсивности боли по визуальной аналого­вой шкале (ВАШ) - 8 баллов. Ранговый индекс боли по опроснику боли Мак­Гилла - 35 баллов. Индекс Oswestry по опроснику качества жизни у пациентов с болевым синдромом Oswestry - 46.

После окончания обследования пациентка была помещена на стул с рука­ми, уложенными на бедра.

Исходя из личных наблюдений, во время первого лечебно-диагностиче­ского сеанса акупрессуры было решено работать с ТМБ, вершинами кото­рого являются большое затылочное отверстие - ключично-акромиальное сочленение - нижний край крепления трапециевидной мышцы к позвоночнику (рис. 2). Правильность выбора треугольника была подтверждена снижением болевого синдрома во время лечебного сеанса. Первичные ТТ обнаружива­лись в трапециевидной и ромбовидной мышцах. При воздействии на данные ТТ тактильный ориентир ведет нас по МЦ в трех направлениях:

1. вертикально вверх в сторону мышц шеи;
2. по дуге, от первичной точки с переходом на ТТ надплечья и плеча;
3. латерально в горизонтальной плоскости по ходу волокон ромбовидной мышцы (воздействие производится при отведенной лопатке).

Проводя воздействие по этим трем направлениям, на первом сеансе уда­лось инактивировать большое количество ТТ, о чем свидетельствовали выра­женная гиперемия в ТМБ и уменьшение боли. Однако сохранение сниженного по интенсивности болевого синдрома и видимых пробелов на картине боли свидетельствовало о том, что в более глубоких слоях мышц все еще остава­лись мышцы с активными ТТ, работу с которыми следует вести на последую­щих сеансах. Анализ полученной картины боли позволил на следующем сеан­се прицельно воздействовать на глубокие пораженные мышцы, которые были заинтересованы в формировании болевого синдрома.

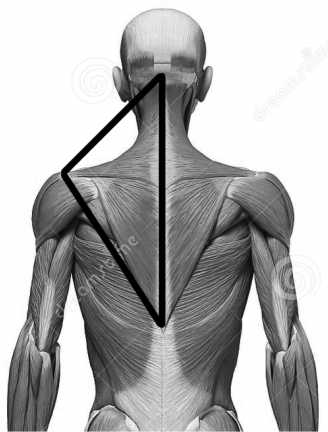


Рис. 2. Треугольник мышечной боли, используемый при цервикобрахиалгии

В дальнейшем работа с пациенткой осуществлялась при помощи ППА-01.

Воздействие осуществлялось следующим образом. Зону воздействия об­рабатывали раствором антисептика. В контейнер набирали 0,6 мл раствора Мидокалма. В 1 мл раствора содержится толперизона гидрохлорида 100 мг, лидокаина гидрохлорида 2,5 мг. К подготовленному ППА-01 присоединяли стерильный картридж с пункционной иглой. Носик картриджа погружали в контейнер с лекарством для набора раствора в канюлю. Пальпаторно опре­делялись клинически значимые ТТ, после чего производилась их пункция с орошением пункционного канала и миогелоза препаратом. При попада­нии иглы в активную ТТ по ходу мышечного пучка пальпаторно ощущалось распространение волны ЛМСО (тактильный ориентир) к следующей заин­тересованной ТТ, на которой она завершалась (миогелозная цепь). В связи с выраженным МФС в общей сумме на втором сеансе было произведено около 60 пункций в области ромбовидной и трапециевидной мышц, мышц надплечья, мышц шеи и заднелатеральной поверхности плеча слева. Расход раствора Мидокалма - 0,002 мл на 1 пункцию, общий расход препарата на сеанс - 0,12 мл. После завершения сеанса зона воздействия повторно обра­батывалась антисептиком. Пациентка отмечала полное исчезновение боли в левой руке и восстановление подвижности плечевого сустава после оконча­ния процедуры.

Перед началом третьего сеанса пациентка сообщала, что на следующий день после процедуры было некоторое усиление болей, которое затем са­мостоятельно купировалось. При повторном осмотре пациентка оценивала интенсивность боли 5 баллов по ВАШ. Повторно проводились вышеописан­ные манипуляции. После процедуры пациентка отметила нивелирование боли.

Во время контрольного осмотра пациентка отметила отсутствие болевого синдрома, смогла вернуться к привычной социально-бытовой и профессио­нальной активности.

**Выводы**

1. Описанная выше лечебно-диагностическая последовательность проста в освоении.
2. Несмотря на простоту применения, позволяет эффективно бороться с МФС.
3. При длительном применении предложенной последовательности формируется система быстрой диагностики, что позволяет сократить время, необходимое для проведения диагностических манипуляций.
4. Применение данной последовательности при лечении МФС позволит прогнозировать изменение боли.

Литература

1. Кремер, Ю. Заболевания межпозвонковых дисков / Ю. Кремер. - М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 471 с.
2. Хоппенфелд, Дж. Д. Диагностика и лечение боли / Дж. Д. Хоппенфелд. - М.: МЕДпресс-информ, 2019. - 316 с.
3. Кукушкин, М. Л. Общая патология боли / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров. - М.: Медицина, 2004.
4. Годзенко, А. А. Локальная терапия миофасциального болевого синдрома / А. А. Годзенко, В. В. Бадокин // РМЖ. Ревматология. - 2007. - № 26. - C. 1998­2003.
5. Тревелл, Д. Г. Миофасциальные боли : в 2 т. / Д. Г. Тревелл, Д. Г. Симонс. - 1989. - С. 864.
6. Лихачев, С. А. Лечение миофасциального болевого синдрома с помощью полуавтоматического противоболевого аппарата «ППА-01» / С. А. Лихачев, С. А. Миронов, Е. А. Мурзо // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2021. - Т. 2, № 2. - С. 145.

УДК 616.831-005:616.24-008.444

Сереброва Е.В., Усова Н.Н.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Serebrova E., Usova N.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Уровень нейротрофических факторов мозга при инфаркте головного мозга с апноэ сна

The Level of Neurotrophic Factors of the Brain in Cerebral Infarction with Sleep Apnea

Резюме

**Цель.** Изучить уровень нейротрофинов BDNF, NGF, NT3 в плазме пациен­тов с апноэ во сне и без него в остром периоде инфаркта мозга.

**Материалы и методы.** Обследованы 52 пациента в первые 72 ч от начала инфаркта мозга (ИМ). Были выполнены исследование концентрации нейро­трофических белков (BDNF, NGF, NT3) в плазме иммуноферментным методом и респираторная полиграфия (РП), после чего пациенты были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 1 вошли 32 пациента с апноэ во сне (АС); в под­группу 2 - 20 пациентов без АС. Группу контроля составили 32 пациента без ИМ и АС.

**Результаты.** У пациентов подгруппы 2 выявлена более низкая концентра­ция белка BDNF в сравнении с подгруппой 1 (р=0,042) и группой контроля (р=0,034). В подгруппе 1 и подгруппе 2 выявлено снижение уровня белка NGF в первые 72 ч от начала ИМ в сравнении с пациентами контрольной группы (р=0,028 и р=0,024 соответственно). Не установлено значимых различий в кон­центрации BDNF, NGF, NT3 у пациентов с лакунарным ИМ (размер ИМ <15 мм) и большим ИМ (размер ИМ >15 мм) (р>0,05), а также у пациентов с различны­ми степенями тяжести АС (р>0,05).

**Заключение.** В первые 72 ч от начала ИМ концентрация белка NGF в плаз­ме снижается независимо от наличия АС, при этом концентрация белка BDNF снижается в эти сроки только у пациентов без АС. На концентрацию нейротро­фических белков в первые 72 ч от начала ИМ не оказывают влияния размер ишемического очага, а также степень тяжести АС.

**Ключевые слова:** инфаркт мозга, апноэ во сне, нейротрофический белок, BDNF, NGF, NT3.

Abstract

**Purpose.** To study the level of neurotrophins BDNF, NGF, NT3 in the plasma of patients with sleep apnea and without it in the acute period of cerebral infarction.

**Materials and methods**. 52 patients were examined in the first 72 hours from the onset of cerebral infarction (CI). A study of the concentration of neurotrophic proteins (BDNF, NGF, NT3) in plasma by enzyme immunoassay and respiratory polygraphy (RP) were performed, after which the patients were divided into 2 subgroups. Subgroup 1 included 32 patients with sleep apnea (SA), subgroup 2 - 20 patients without SA. The control group consisted of 32 patients without CI and AS. **Results.** Patients of subgroup 2 showed a lower concentration of the protein BDNF in comparison with subgroup 1 (p=0.042) and the control group (p=0.034). In subgroup 1 and subgroup 2 a decrease in the level of protein NGF was revealed in the first 72 hours from the onset of the disease in comparison with patients in the control group (p=0.028 and p=0.024, respectively). There were no significant differences in the concentration of BDNF, NGF, NT3 in patients with lacunar (ischemic lesion size <15 mm) and large (ischemic lesion size >15 mm) CI (p>0.05), as well as in patients with varying degrees of SA severity (p>0.05).

**Conclusion.** In the first 72 hours from the onset of CI, the concentration of the neurotrophic protein NGF in plasma decreases regardless of the presence of SA,

while the concentration of the neurotrophic protein BDNF decreases during these periods only in patients without SA. The concentration of neurotrophic proteins in the first 72 hours from the onset of CI is not affected by the size of the ischemic focus, as well as the severity of SA.

**Keywords:** cerebral infarction, sleep apnea, neurotrophic protein, BDNF, NGF, NT3.

Введение

В мире инсульт неизменно занимает второе место среди причин смерт­ности и является ведущей причиной инвалидности, при этом основной рост заболеваемости наблюдается в развивающихся странах [1]. В 2017 г. в Евро­пейском союзе экономические расходы, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения, со­ставили 45 млрд евро. По мере изменения возрастной структуры населения к 2047 г. ожидается увеличение распространенности инсульта на 27% одновре­менно со снижением смертности от него на 17% [2].

Апноэ во сне (АС) является одним из распространенных потенциально мо­дифицируемых факторов развития инсульта, увеличивая риск его возникно­вения в 2 раза [3].

Нейротрофические белки представляют собой группу растворимых высо­комолекулярных полипептидов, основными представителями которых явля­ются нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT3). Нейротрофические белки принимают участие в развитии, поддержании гомеостаза и пластичности центральной и перифери­ческой нервной системы, регуляции процессов синаптической передачи, ней­ротрансмиттерной активности и роста аксонов [4]. Таким образом, изменение уровня нейротрофинов в плазме крови может служить индикатором разно­образных патологических процессов в нервной системе, включая инфаркт головного мозга (ИМ), что нашло свое подтверждение в экспериментальных научных исследованиях [5].

Несмотря на существование ряда научных работ, посвященных влиянию АС на концентрацию нейротрофинов в сыворотке крови, до сих пор остает­ся неизученным вопрос о подобном влиянии АС у пациентов с инфарктом мозга.

**Цель исследования**

Изучить уровень нейротрофинов BDNF, NGF, NT3 в плазме крови пациен­тов с апноэ сна и без него в остром периоде инфаркта головного мозга.

**Материалы и методы**

Исследование проводилось на базе неврологических отделений № 1 и 2 Учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» в период 2019-2020 гг.

Критерии включения: пациенты обоих полов старше 18 лет; инфаркт мозга, подтвержденный данными нейровизуализации; первые 72 ч от начала заболе­вания; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: уровень сознания 14 и менее баллов по шкале комы Глазго; психические нарушения; отказ от участия в исследовании.

Инструментальное и лабораторное исследования пациентов проводи­лись в соответствии с клиническими протоколами оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями нервной системы (взрослое население) согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 8 от 18.01.2018 г.

Дополнительно в первые 72 ч от появления первых симптомов ИМ всем пациентам были выполнены исследование концентрации нейротрофических белков (BDNF, NGF, NT3) в плазме и респираторная полиграфия без оценки ды­хательных усилий.

Уровень нейротрофических белков в плазме крови пациентов определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) с применением микро- планшетного фотометра SunriseTecan (Австрия) и наборов реагентов произ­водства Elabscience (Китай) согласно инструкциям производителя.

Для проведения респираторной полиграфии (РП) была использована двухканальная портативная система SleepView (BMC, Китай). Для измерения сатурации и частоты пульса на палец пациента устанавливался датчик пульсо- ксиметрии; поток дыхания и храп регистрировались с помощью назальной канюли.

Респираторный полиграф во время сна пациента регистрировал количе­ство апноэ и гипопноэ, на основании чего вычислялся индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), отражающий количество соответствующих респираторных событий в час. Наличие и степень тяжести АС оценивались по величине показателя ИАГ: ИАГ 5-14,9 соответствовал легкой степени АС, 15-29,9 - умеренной, >30 - тя­желой; ИАГ менее 5 респираторных событий в час свидетельствовал об отсут­ствии АС.

Основную группу составили 52 пациента с ИМ (28 мужчин, 24 женщи­ны, медиана возраста 68 (61; 77) лет, медиана индекса массы тела (ИМТ) 30 (27; 35) кг/м2).

После анализа результатов РП пациенты основной группы были разделе­ны на подгруппы в зависимости от наличия АС. В подгруппу 1 вошли 32 паци­ента с АС (16 мужчин, 16 женщин, медиана возраста 68 (61; 77) лет, медиана ИМТ 30 (27; 35) кг/м2, медиана ИАГ 15,8 (10,2; 26,1) респираторных события в час); в подгруппу 2 вошли 20 пациентов без АС (12 мужчин, 8 женщин, медиана возраста 63 (52; 76) года, медиана ИМТ 27 (24; 28) кг/м2, медиана ИАГ 2,9 (2,0; 4,1) респираторных события в час).

Группу контроля составили 32 пациента без АС и ИМ (16 мужчин, 16 жен­щин, медиана возраста 68 (56; 74) лет, медиана ИМТ 26 (24; 29) кг/м2).

Подгруппа 1, подгруппа 2 и контрольная группа были сопоставимы по воз­расту (р=0,558) и полу (р=0,735).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с исполь­зованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, США); для оценки результатов применялись непараметрические методы. Количествен­ные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме (LQ;UQ)). Сравнение двух независимых групп по количественным при­знакам проводили с использованием U-критерия Манна - Уитни, трех неза­висимых групп - Н-критерия Краскела - Уоллиса. Для сравнения групп по качественным признакам применяли критерий х2 (максимального правдопо­добия, точный двусторонний критерий Фишера). Анализ взаимосвязей коли­чественных признаков проводили с использованием коэффициента ранго­вой корреляции Спирмена (r).

При использовании всех видов статистического анализа статистически значимыми считали различия при р<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Медиана ИМТ в подгруппе 1 была значимо выше, чем в подгруппе 2 (р=0,003) и контрольной группе (р<0,004). Подгруппа 2 и контрольная груп­па по показателю ИМТ были сопоставимы (р=0,527).

Результаты исследования концентрации нейротрофических белков BDNF, NGF и NT3 в плазме пациентов подгруппы 1, подгруппы 2 и контрольной груп­пы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация нейротрофических белков в плазме крови обследованных пациентов

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Подгруппа 1 (n=32)** | **Подгруппа 2 (n=20)** | **Контрольная группа (n=32)** | **Р** |
| **1** | **2** | **3** |
| BDNF, пг/мл | 1998,70  (1162,35; 2000,0) | 1579,25  (851,27; 1955,8) | 1929,9  (1402,6; 2000,0) | ■О ТЭ ТЭ Т Т Т Il н 11 о р р о <о о  СО <0 -£■ |
| NGF, пг/мл | 767,27  (233,65; 1000,0) | 678,45  (308,66; 962,17) | 1000,0  (621,71; 1000,0) | ■О ТЭ ТЭ Г т Г Il н 11 р р р о о  М NO 00 00 СО |
| NT3, пг/мл | 262,49 (188,17;  440,99) | 288,68 (177,69;  394,16) | 300,11 (166,73;  532,45) | 0,917 |

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов подгруппы 1 и подгруппы 2 по размеру, локализации и патогенетическим вариантам ИМ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Подгруппа 1 (n=32)** | **Подгруппа 2 (n=20)** | **Р** |
| Размер ИМ, мм | 21 (12; 43) | 20 (10; 39) | 0,92 |
| Локализация ИМ:  ПКБ, n (%)  ЛКБ, n (%)  ВББ, n (%) | 12 (37,5%)  13 (40,6%)  7 (21,9%) | 5 (25,0%)  10 (50,0%)  5 (25,0%) | 0,350  0,507  0,796 |
| Атеротромботический ИМ, n (%) | 6 (18,7%) | 8 (40,0%) | 0,092 |
| Кардиоэмболический ИМ, n (%) | 8 (25,0%) | 1 (5,0%) | 0,065 |
| Лакунарный ИМ, n (%) | 14 (43,8%) | 7 (35,0%) | 0,529 |
| ИМ неуточненной этиологии, n (%) | 4 (12,5%) | 4 (20,0%) | 0,465 |

Уровень BDNF у пациентов подгруппы 2 был ниже в сравнении с группой контроля (р=0,034) и подгруппой 1 (р=0,042); при этом подгруппа 1 и кон­трольная группа по уровню BDNF были сопоставимы (р=0,994).

Показатели концентрации NGF в подгруппе 1 и подгруппе 2 были значимо ниже, чем в контрольной группе (р=0,028 и р=0,024 соответственно). Подгруп­па 1 и подгруппа 2 по уровню NGF не различались (р=0,69).

По уровню NT3 у пациентов исследуемых групп статистически значимого различия выявлено не было (р>0,05).

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика пациентов под­группы 1 и подгруппы 2 по размеру, локализации и патогенетическим вари­антам ИМ.

Как следует из данных табл. 2, подгруппы 1 и 2 были сопоставимы по раз­меру, локализации и патогенетическим типам ИМ (р>0,05).

В подгруппе 1 у пациентов с кардиоэмболическим ИМ выявлен низкий уровень BDNF в сравнении с пациентами с лакунарным (р=0,020) и атеротром- ботическим (р=0,016) ИМ. Кроме того, при кардиоэмболическом ИМ наблю­дался более низкий уровень NGF, чем при лакунарном (р=0,012), атеротром- ботическом (р=0,005) и криптогенном (р=0,034) ИМ.

Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов подгруп­пы 1 и подгруппы 2 представлен в табл. 3.

При анализе сопутствующей сердечно-сосудистой и эндокринной патоло­гии было выявлено значимое преобладание в подгруппе 1 пациентов с ише­мической болезнью сердца (р=0,01), фибрилляцией предсердий (р=0,014), сахарным диабетом (р=0,008) и ожирением (р=0,003), что может объясняться

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов подгруппы 1 и подгруппы 2 по сопутствующим нозологиям

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Заболевание** | **Подгруппа 1 (n=32)** | **Подгруппа 2 (n=20)** | **р** |
| **Ишемическая болезнь сердца, n (%)** | **31 (96,9%)** | **14 (70,0%)** | **0,01** |
| Артериальная гипертензия 1-я степень, n (%) | 0 | 4 (20,0%) | 0,018 |
| 2-я степень, n (%) | 16 (50,0%) | 9 (45,0%) | 0,474 |
| 3-я степень, n (%) | 15 (46,9%) | 7 (35,0%) | 0,291 |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 11 (34,4%) | 1 (5,0%) | 0,014 |
| Атеросклероз брахиоцефальных артерий стеноз <50 %, n (%) | 19 (59,4%) | 7 (35,0%) | 0,077 |
| стеноз >50 %, n (%) | 9 (28,1%) | 10 (50,0%) | 0,098 |
| Сахарный диабет, n (%) | 9 (28,1%) | 0 | 0,008 |
| Ожирение | 16 (50,0%) | 2 (10,0%) | 0,003 |

особенностями патогенеза АС и его негативным влиянием на развитие выше­указанных заболеваний.

Также представлял интерес анализ концентрации нейротрофических белков в зависимости от размеров очага ИМ: у пациентов с лакунарным ИМ (ЛИМ <15 мм) и большим ИМ (БИМ >15 мм) (табл. 4).

В результате в подгруппе 1 и подгруппе 2 не было выявлено значимого различия в уровнях BDNF, NGF, NT3 у пациентов с лакунарным и большим ИМ (р>0,05).

Таблица 4

Концентрация нейротрофических белков в плазме крови обследованных пациентов в зависимости от размера ИМ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Подгруппа 1 (n=32)** | | **р** | **Подгруппа 2 (n=20)** | | **р** |
| **ЛИМ (n=14)** | **БИМ (n=18)** | **ЛИМ (n=7)** | **БИМ (n=13)** |
| BDNF, пг/мл | 2000,0 (870,25;  2000,0) | 1829,9 (1241,6;  2000,0) | 0,186 | 1449,4 (447,39;  1955,8) | 1709,10 (933,54;  1955,8) | 0,662 |
| NT3, пг/мл | 237,71 (161,01;  466,03) | 273,44 (198,17;  400,7) | 0,969 | 251,52 (164,82;  464,94) | 296,3 (196,27;  315,77) | 0,937 |
| NGF, пг/мл | 959,71 (245,08;  1000,0) | 713,82 (225,56;  990,13) | 0,257 | 768,09 (238,4;  1000) | 527,96 (377,52;  924,34) | 0,750 |

По результатам РП среди пациентов подгруппы 1 легкая степень АС была выявлена у 16 (50,0%), умеренная - у 10 (31,2%), тяжелая - у 6 (18,8%), при этом данные группы не различались по уровню нейротрофических белков BDNF (p=0,171), NGF (р=0,125) и NT3 (р=0,540).

При проведении корреляционного анализа в подгруппе 1 и подгруппе 2 не было установлено корреляционных связей между размером ИМ и уров­нем нейротрофических белков (р>0,05). Также в подгруппе 1 не установлено корреляционной зависимости между показателем ИАГ и концентрацией BDNF (р=0,883), NGF (р=0,806) и NT3 (р=0,149).

Полученные в настоящем исследовании данные отчасти согласуются с ря­дом зарубежных научных работ, посвященных изучению концентрации BDNF у пациентов в остром периоде инсульта. Так, по результатам метаанализа, проведенного Е. Karantali и соавт. в 2021 г. [6], включавшего 26 подобных ис­следований (в 24 из которых были обследованы пациенты только с ИМ), было установлено, что в остром периоде инсульта уровень BDNF в сыворотке крови значимо ниже в сравнении с контрольной группой. В то же время не наблюда­лось корреляционных связей между уровнем BDNF и размером ИМ. При этом не оценивались возможное наличие и роль АС.

Повышение уровня BDNF в подгруппе 1 в сравнении с подгруппой 2 может в определенной степени объясняться особенностями патогенеза АС: ночной перемежающейся гипоксией и фрагментацией сна [7], нарушением циркад­ных ритмов [8], а также развитием эндотелиальной дисфункции и хрониче­ских воспалительных реакций [9, 10], что оказывает стимулирующее действие на выработку нейротрофического фактора головного мозга.

Причина и механизмы снижения концентрации BDNF и NGF при кардио­эмболическом ИМ требуют уточнения и дальнейших научных исследований в данном направлении.

**Заключение**

В первые 72 ч от начала ИМ концентрация нейротрофического белка NGF в плазме снижается независимо от наличия АС, при этом концентрация нейро­трофического белка BDNF снижается в эти сроки только у пациентов без АС. На концентрацию нейротрофических белков в первые 72 ч от начала ИМ не оказывают влияния размер ишемического очага, а также степень тяжести АС.

**Литература**

1. Ischaemic stroke / B. C. Campbell [et. al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. - 2019. - Vol. 5 (1). - P. 70. doi:10.1038/s41572-019-0118-8.
2. Burden of Stroke in Europe / A. W. Hatem [et. al.] // Stroke. - 2020. - Vol. 51. - P. 2418-2427. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029606.
3. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke / C. Bassetti [et al.] // European Respiratory Journal. - 2020. - Vol. 55 (4). - P. 1901104. doi: 10.1183/13993003.01104-2019.
4. Keefe, К. М. Targeting neurotrophins to specifi c populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury / K. M. Keefe, I. S. Sheikh, G. M. Smith // Int. J. Mol. Sci. -2017. - Vol. 18 (3). - P. 548. doi: 10.3390/ijms18030548.
5. Влияние ишемии на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в структурах мозга крыс вне очага повреждения, включая противоположное полушарие / В. Г. Дмитриева [и др.] // Молекулярная биология. - 2016. - Т. 50, № 5. - С. 775-784.
6. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / Е. Karantali [et. al.] // Medicina. - 2021. - Vol. 57 (3). - P. 297. doi: 10.3390/ medicina57030297.
7. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. / K. R. Flores [et. al.] // PLoS ONE. - 2020. - Vol. 15 (1). - P. e0227834. doi: 10.1371/journal.pone.0227834.
8. Altered irisin/BDNF axis parallels excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients / C. E. More [et. al.] // Respiratory Research. - 2019. - Vol. 20 (1). - P. 67. doi: 10.1186/s12931-019-1033-y.
9. Pathophysiology of Sleep Apnea / J. A. Dempsey [et. al.] // Physiol. Rev. - 2010. - Vol. 90(1). - P. 47-112. doi: 10.1152/Physrev.00043.2008.
10. Kheirandish-Gozal, L. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines / L. Kheirandish-Gozal, D. Gozal // Int. J. Mol. Sci. - 2019. - Vol. 20 (3). - P. 459. doi: 10.3390/ijms20030459.

УДК 616.831-005/.1-08:616.8-085.2/.3

Анацкая Л.Н.1, Гончарова Н.В.2, Гиль И.Г.3, Свиридович С.Я.3

1. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
2. Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь
3. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Anatskaia L.1, Goncharova N.2, Hil I.3, Sviridovich S.3

1. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
2. Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus
3. City Clinical Hospital of Emergency Care, Minsk, Belarus

Влияние цилостазола в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и аторвастатином на состояние тромбоцитарного и эндотелиального гемостаза в остром периоде лакунарных инфарктов мозга

The Effect of Cilostazol in Combination with Acetylsalicylic Acid and Atorvastatin on the State of Platelet and Endothelial Hemostasis in the Acute Period of Lacunar Cerebral Infarction

Резюме

Проведен сравнительный анализ уровней содержания циркулирующих тромбоцитарных микрочастиц (ТМЧ) с прокоагулянтным фенотипом (CD41+/ CD61+); маркеров активации тромбоцитов - молекул адгезии P-Selectin (CD62P+) и ICAM-2 (CD102+), раннего маркера активации тромбоцитов CD69+ (AIM), CD147+ (Basigin) в пуле ТМЧ, эндотелиальных микрочастиц (ЭМЧ) с фенотипом CD309+ (VEGFR2+), CD146+, CD144+ (VE-cadherin), 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 комбинированной двойной антиагрегантной терапии (АСК по 75 мг 1 раз в сутки и цилостазола по 100 мг 2 раза в сутки) и аторвастатина по 20 мг в сутки. Группу сравнения составили 30 пациентов с ЛИМ при ЦМА, принимавших АСК 300 мг в сутки, группу контроля - 15 здоровых доноров. Применение комбинированной двойной антиагрегантной терапии (АСК и ци- лостазол) с аторвастатином привело к устранению тромбоцитарной дисфунк­ции, уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции, снижению прокоагулянтной активности ТМЧ и ЭМЧ в остром периоде ЛИМ при ЦМА.

**Ключевые слова:** лакунарный инфаркт мозга, церебральная микроангиопа­тия, циркулирующие тромбоцитарные микрочастицы, циркулирующие эндо­телиальные микрочастицы, двойная антиагрегантная терапия, цилостазол, аторвастатин.

Abstract

A comparative analysis of the levels of circulating platelet microparticles (TMP) with a procoagulant phenotype (CD41+/CD61+); platelet activation markers - adhesion molecules P-Selectin (CD62P+) and ICAM-2 (CD102+), an early marker of platelet activation CD69+ (AIM), CD147+ (Basigin) in the TMP pool; endothelial microparticles (EMP) with the CD309+ phenotype (VEGFR2+), CD144+ (VE-cadherin), CD62+ (E-selectin) in the blood of 30 patients aged 56.3±8.2 years in the first 48 hours of lacunar stroke (LS) in small vessels disease (SVD) and after 10 days of taking combined double antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg once a day and cilostazol 100 mg 2 times a day) and atorvastatin 20 mg per day was carried out. The comparison group consisted of 30 patients with LS in SVD who took ASA 300 mg per day, the control group contained of 15 healthy donors. The use of combined dual antiplatelet therapy (ASA and cilostazol) with atorvastatin led to the elimination of platelet dysfunction, a decrease in the endothelial dysfunction, a decrease in the procoagulant activity of TMP and EMP in the acute period of LS in SVD.

**Keywords:** lacunar stroke, small vessels disease, circulating platelet microparticles, circulating endothelial microparticles, dual antiplatelet therapy, cilostazol, atorvastatin.

Введение

Ведущими патогенетическими факторами формирования лакунарных инфарктов мозга (ЛИМ) и церебральной микроангиопатии (ЦМА) являются эндотелиальная дисфункция церебрального микроциркуляторного русла и увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), развива­ющиеся на фоне действующих сосудистых факторов риска (ФР) и острой или хронической ишемии головного мозга [1-3]. Нарушения микроциркуляции в остром периоде ЛИМ при ЦМА обусловлены в первую очередь изменениями гуморального и клеточного компонентов гомеостаза [4]. Было установлено, что активированные острой ишемией сосудистые эндотелиальные клетки вы­свобождают эндотелиальные микрочастицы (ЭМЧ) плазматической мембра­ны (endothelial microparticles) [5]. Эндотелиальные микрочастицы представля­ют собой субмикронные везикулы от 0,1 до 1 микрона, сформированные из мембран апоптотических или активированных эндотелиальных клеток [6-8]. Они действуют как биологические векторы модуляции эндотелиальной дис­функции, воспаления, гемокоагуляции, ангиогенеза и тромбоза, что в конеч­ном итоге способствует прогрессированию ЦМА, возникновению повторных ЛИМ и деменции [7-8]. Маркерами ЭМЧ из активированного эндотелия явля­ются CD62E+ (E-селектин), CD54+, молекулы ICAM-1 и VCAM-1. Маркеры ЭМЧ, высвобождаемые при апоптозе эндотелиоцитов, включают CD31+, молекулу PECAM-1, CD105+ (эндоглин), VE-cadherin [6].

Предполагается, что ЭМЧ являются связующим звеном между клеточным повреждением эндотелия, с одной стороны, и изменениями процессов коа­гуляции, фибринолиза и воспаления - с другой [8-9]. В связи с этим ЭМЧ, уча­ствующие в патогенезе развития ЛИМ и ЦМА, можно рассматривать в каче­стве нового чувствительного биологического маркера активации эндотелия, характера и степени его повреждения, артериолотромбоза и новой терапев­тической мишени.

Одновременно активированные ишемией тромбоциты экспрессируют тромбоцитарные микрочастицы (ТМЧ). Циркулирующие в периферической крови ТМЧ составляют до 80% всех микровезикул, и их поверхность в 50­100 раз боле активна, чем поверхность тромбоцитов [8]. Тромбоцитарные микрочастицы - гетерогенные микровезикулы (0,1-1,0 мкм в диаметре), вы­свобождаемые из мембран тромбоцитов как результат их активации после из­менения цитоскелета и появления на их поверхности отрицательно заряжен­ных фосфолипидов внутреннего слоя (фосфатидилсерина) и интегрального гликопротеина - рецептора фактора свертывания VIIa, что обуславливает их высокую прокоагулянтную активность [7, 9].

Низкая эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с ЛИМ при ЦМА (ацетилсалициловой кислоты (АСК) или клопидогрела) подтверждает­ся данными лабораторных исследований [2]. Эффективность лекарственных средств, одобренных с другими показаниями, но имеющих механизмы дей­ствия для предупреждения ЦМА и ЛИМ, например ингибиторов фосфоди­эстеразы-3, в настоящее время широко изучается [10]. В контролируемом мультицентровом исследовании CSPS 2 была установлена более высокая эффективность цилостазола в сравнении с АСК для вторичной профилакти­ки малых инфарктов мозга [10, 11]. Цилостазол - антитромбоцитарный пре­парат, который избирательно ингибирует фосфодиэстеразу (ФДЭ) третьего типа и поглощение аденозина, что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов, связанных с циклическим аденозинмонофосфат (цАМФ)- зависимым увеличением активной формы протеинкиназы A в тромбоцитах [10]. Увеличение концентрации цАМФ приводит к притоку свободных ионов каль­ция в гранулы тромбоцитов, что может сыграть важную роль в снижении уровня высвобождения циркулирующих ТМЧ [11]. Кроме того, цилостазол об­ладает умеренным вазодилатирующим и эндотелиопротекторным эффектом за счет увеличения синтеза оксида азота и подавления активности металло­протеиназы-9 (ММП-9), предупреждая тем самым нарушение целостности ГЭБ в острой стадии ЛИМ [9].

Поэтому цилостазол был признан более безопасным, чем аспирин, с точ­ки зрения риска развития внутримозговых гематом (ВМГ) у пациентов с ЛИМ при ЦМА и артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) [11]. Результаты системного обзора и метаанализа 20 рандомизированных кон­тролируемых испытаний цилостазола в отношении предупреждения инсуль­та, снижения когнитивных функций и прогрессирования ЦМА в сравнении с эффективностью АСК или клопидогрела, опубликованных в период с 1 янва­ря по 16 июля 2019 г., в которых участвовали 10505 пациентов, показали, что цилостазол значимо снижает риск повторного ишемического инсульта (OR, 0,68; P<0,0001), повторного геморрагического инсульта (OR, 0,43; P=0,0001), количество летальных исходов инсульта независимо от его причины (OR, 0,64; P <0,0009), количество системных кровотечений (OR 0,73; P=0,04) [11]. Цило- стазол оказался более эффективным в сравнении с АСК и клопидогрелом для долгосрочной профилактики повторного ишемического инсульта (более ше­сти месяцев) без увеличения риска кровотечения [11].

Результаты системного обзора и метаанализа 10 исследований эффектив­ности и безопасности цилостазола в качестве монотерапии или комбинации с АСК или клопидогрелом для вторичной профилактики инсульта, включаю­щего 10 исследований, 5 из которых были отнесены к группе монотерапии цилостазолом (n=5429), а остальные 5 - в группу двойной антиагрегантной терапии (n=2456), показали, что относительные риски повторного инсульта и ишемического инсульта как при комбинированной антиагрегантной терапии, включая цилостазол, так и при монотерапии цилостазолом были значительно ниже, чем при применении стандартной монотерапии [10]. Косвенное срав­нение этих трех результатов показало, что комбинированное использова­ние цилостазола является высокоэффективным. Монотерапия цилостазолом уменьшала риск геморрагического инсульта в большей степени, чем АСК, и применение цилостазола в комбинации со стандартными антиагрегантами не увеличивало процент геморрагических инсультов по сравнению с их моно­терапией [12]. Был сделан вывод о том, что цилостазол является более эф­фективным и безопасным вариантом вторичной профилактики инсульта, чем монотерапия АСК [11].

Было показано, что АСК не оказывала существенного влияния на высво­бождение ТМЧ в остром периоде инсульта. Некоторые исследователи связы­вают отсутствие эффекта АСК на уменьшение концентрации ТМЧ с недоста­точной дозой в остром периоде [9]. Было установлено, что статины снижают активацию тромбоцитов и их способность к образованию ТМЧ [11].

До настоящего времени исследования по оценке уровня циркулирующих в крови ТМЧ и ЭМЧ с различными фенотипами в соотношении с маркерами активации эндотелия и тромбоцитов в острейшем периоде ЛИМ не прово­дились, отсутствует эффективная патогенетическая вторичная профилактика ЛИМ и прогрессирования ЦМА. Наиболее актуальным представляется поиск новых мишеней, новых биологически активных эффекторов микрососудисто- го повреждения и мишеней терапевтического воздействия при ЛИМ и ЦМА.

**Цель исследования**

Изучить влияние цилостазола в комбинации с ацетилсалициловой кисло­той и аторвастатином у пациентов в остром периоде лакунарных инфарктов мозга при церебральной микроангиопатии на уровень циркулирующих в кро­ви тромбоцитарных и эндотелиальных микрочастиц.

**Материалы и методы**

Проведен сравнительный анализ уровней маркеров активации тромбо­цитов - молекул адгезии P-Selectin (CD62P) и ICAM-2 (CD102+), раннего мар­кера активации тромбоцитов CD69+ (AIM), CD147+ (Basigin) в пуле циркулиру­ющих в крови ТМЧ и ЭМЧ с прокоагулянтным фенотипом CD309+ (VEGFR2+), CD146+ (MCAM), CD144+ (VE-Cadherin), CD31+, CD62E+ (Е-селектин); уровней маркеров активации эндотелиоцитов на ЭМЧ CD69+ (AIM), CD62P+ (P-Selectin) и CD31+ (PECAM 1), уровня маркера апоптоза эндотелиоцитов Annexin V; уров­ней молекулы функциональной активности эндотелиоцитов CD147+ (Basigin) и CD36+ (GPIV) в крови 20 пациентов в возрасте 56,3±8,2 года в первые 48 ч ЛИМ при ЦМА и после 10 суток приема двойной антиагрегантной терапии - цилостазола (избирательного ингибитора фосфодиэстеразы-3) по 100 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК по 75 мг 1 раз в сутки и аторвастатина по 20 мг 1 в сутки. Группы сравнения составили 30 пациентов с ЛИМ при ЦМА в первые 48 ч ЛИМ и 30 пациентов после 10 суток приема АСК 300 мг в сутки, группу контроля - 15 здоровых доноров 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.

Клиническими критериями включения пациентов в исследование яви­лись: остро возникший лакунарный синдром <8 баллов по шкале NIHSS; на­личие микроангиопатических факторов риска (АГ, СД, гиперхолестеринемия,

ХБП, ХОБЛ); наличие очага (очагов) ЛИМ диаметром <20 мм на РКТ или МРТ, косвенных признаков ЦМА - очагов лейкоареоза, лакун, расширения пери­васкулярных пространств при нейровизуализации на РКТ или МРТ головно­го мозга; отсутствие кардиоэмболических факторов риска инфаркта мозга (фибрилляции предсердий, постинфарктного кардиосклероза, стеноза аор­тального и митрального клапанов сердца, искусственных клапанов сердца); отсутствие стенозирования магистральных артерий головы >30% по данным сонографии; наличие косвенных признаков ЦМА в виде ретинальной ангиопа­тии при исследовании сосудов глазного дна.

Для оценки уровня и фенотипического профиля ТМЧ образцы перифери­ческой крови здоровых доноров и пациентов с ЛИМ забирались иглой боль­шого диаметра в пробирки VACUTEST (объем 2,0 мл) с 3,8%-м цитратом натрия (0,129 M) 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 Annexin V, CD62P, CD41, CD36, CD31, CD144, CD146, CD309, CD45, CD14, CD61, CD235a, CD69 человека, меченными FITC, PE, PE-CY5.5, PE-CY7, APC и APC-CY7 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 с исполь­зованием программного обеспечения. Проточный цитометр настраивали в соответствии с инструкцией изготовителя. Для возбуждения флуоресценции использовали монохроматический луч лазера с длиной волны 488 и 630 нм. В этом же луче измеряли переднее (FSC) и боковое (SSC) под углом 90° све- торассеивание анализируемых клеток. Регистрацию данных производили с использованием программного обеспечения. 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 программный пакет. На пробу анализировали от 300000 до 1000000 частиц. Полученные данные обрабатывали с использованием паке­тов статистических программ Statistica v10.0. Значения показателей - среднее

Таблица 1

Экспрессия линейных и ассоциированных маркеров ТМЧ у пациентов в первые 48 ч ЛИМ при ЦМА и после 10 дней двойной антиагрегантной терапии (АСК и ингибитора ФДЭ-3) с аторвастатином

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Антиген** | **Здоровые доноры, % (n=15)** | **Группа 1, % (n=50)** | **Группа 2, % (n=30)** | **Группа 3, % (n=20)** |
| CD41+/CD61+ | 65,38±2,93 | 71,17±2,49, р1=0,069 | 59,87±4,28, р1=0,001 | 61,80±5,23, р1=0,088, р2=0,777 |
| CD36+ | 68,36±3,91 | 61,97±2,82, р1=0,067 | 56,15±4,29, р1=0,263 | 52,90±3,18, р1=0,106, р2=0,581 |
| CD31+ | 71,40±3,76 | 67,75±2,23, р1=0,069 | 54,72±3,86, р1=0,003 | 59,37±4,25, р1=0,082, р2=0,432 |
| CD102+ | 67,97±6,57 | 39,28±3,89, р1=0,001 | 41,28±4,00, р1=0,760 | 50,98±4,84, р1=0,134, р2=0,131 |
| CD147+ | 71,07±4,58 | 60,54±3,71, р1=0,06 | 59,00±4,50, р1=0,811 | 50,29±4,85, р1=0,171, р2=0,207 |
| CD62P+ | 6,57±1,59 | 28,26±2,84, р1=0,001 | 9,74±2,44, р1=0,001, p2=0,001 | 7,67±6,30, р1=0,138, р2=0,001 |
| CD54+ | 0,48±0,11 | 4,75±0,66, р1=0,001 | 1,90±0,82, р1=0,015, p2=0,001 | 0,69±0,17, р1=0,002, р2=0,001 |
| CD69+ | 4,30±2,10 | 11,66±1,52, р1=0,001 | 5,57±1,89, р1=0,024, p2=0,001 | 5,63±0,93, р1=0,041, р2=0,001 |
| Annexin V+ | 6,06±1,72 | 16,88±2,98, р1=0,001 | 4,62±1,38, р1=0,011, p2=0,001 | 5,16±0,78, р1=0,040, р2=0,001 |

Примечания: р1 - критический уровень статистической значимости между группой здоровых доноров и группой пациентов с ЛИМ; р2 - между группами пациентов в первые 48 ч ЛИМ и после 10 суток фармакотерапии; группа 1 - пациенты в первые 48 ч ЛИМ; группа 2 - пациенты после лечения АСК; группа 3 - пациенты после лечения двойной антиагрегантной терапией (АСК с ингибитором ФДЭ-3) и аторвастатином.

значение ± стандартная ошибка среднего. За критический уровень статисти­ческой значимости принимали 95%-ю вероятность безошибочного прогноза (р<0,05).

Результаты и обсуждение

Изучена экспрессия молекул тромбоцитов на ТМЧ размером 500-1000 мкм в первые 48 ч заболевания у пациентов с ЛИМ при ЦМА и после 10 дней приема АСК в сравнении с группой пациентов, принимавших в течение 10 дней двой­ную антиагрегантную терапию (АСК и цилостазол) с аторвастатином (табл. 1). В первые сутки заболевания отмечаются тенденция к увеличению ТМЧ с фено­типом CD41+/CD61+CD36+CD31+CD147+ и значимое увеличение уровня ТМЧ с фенотипом CD69+CD54+CD62Р+AnnexinV+, что может свидетельствовать о по­вышенной прокоагулянтной активности ТМЧ, а увеличение уровня ТМЧ с фе­нотипом CD62P+ указывает на увеличение их провоспалительной активности.

Прием двойной антиагрегантной терапии (АСК и ингибитора ФДЭ-3) с атор­вастатином привел к значимому снижению уровня ТМЧ с фенотипом CD41+/ CD61+, CD62P+, CD54+,CD69+ и ЭМЧ с фенотипом Annexin V+, а также к значимо­му снижению их прокоагулянтного и провоспалительного потенциала.

В первые 48 ч у пациентов с ЛИМ наблюдалось повышение уровня ЭМЧ с фенотипом CD309+CD144+CD146+CD62E+, что свидетельствует об активной де­струкции и повышении прокоагулянтного потенциала сосудистого эндотелия на фоне ЦМА (табл. 2).

Таблица 2

Экспрессия линейных и ассоциированных маркеров ЭМЧ у пациентов в первые 48 ч ЛИМ при ЦМА и после 10 дней двойной антиагрегантной терапии (АСК и ингибитора ФДЭ-3) с аторвастатином

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Антиген** | **Здоровые доноры, % (n=15)** | **Группа 1, % (n=50)** | **Группа 2, % (n=30)** | **Группа 3, % (n=20)** |
| CD309+ | 2,06±0,65 | 6,29±0,78, р1=0,039 | 2,29±0,46, р2=0,002 | 2,97±0,65,  р1=0,352, р2=0,05 |
| CD144+ | 1,27±0,30 | 5,53±0,59, р1=0,002 | 1,54±0,42, р2=0,001 | 1,17±0,42, р1=0,844, р2=0,001 |
| CD146+ | 2,26±0,68 | 7,16±0,72, р1=0,001 | 2,39±0,42, р2=0,001 | 1,49±0,44, р1=0,001, р2=0,001 |
| CD62E+ | 1,14±0,47 | 4,49±0,35, р1=0,039 | 0,60±0,16, р2=0,001 | 0,46±0,11, р1=0,065, р2=0,038 |
| CD54+ | 0,48±0,11 | 4,75±0,66, р1=0,001 | 1,90±0,82, р2=0,015 | 0,69±0,17, р1=0,624, р2=0,001 |

E-селектин (CD62E) при стимуляции эндотелия цитокинами (в первую оче­редь IL-1 или ФНО-а) вырабатывается в больших количествах и экспрессиру­ется на поверхности сосудистого эндотелия. Отмечено значимое увеличение экспрессии CD62E в пуле ЭМЧ у пациентов с ЛИМ в первые 48 ч. Применение двойной антиагрегантной терапии (АСК с цилостазолом) в комбинации с аторвастатином позволило значимо снизить уровень экспрессии Е-селектина (р=0,04).

После 10 дней лечения значимо снизился уровень ЭМЧ с фенотипом CD144+CD146+CD62E+CD54+ и достиг уровня нормальных значений.

**Выводы**

1. В первые сутки ЛИМ при ЦМА отмечаются тенденция к увеличению ТМЧ с фенотипом CD41+/CD61+CD36+CD31+CD147+ и значимое увеличение уров­ня ТМЧ с фенотипом CD69+CD54+CD62Р+AnnexinV+, что может свидетель­ствовать о повышенной прокоагулянтной активности ТМЧ, увеличение уровня ТМЧ с фенотипом CD62P+ указывает также на увеличение их про- воспалительной активности. После 10 суток лечения пациентов в остром периоде ЛИМ при ЦМА двойной антиагрегантной терапией АСК и цило- стазолом в комбинации с аторвастатином нормализовался уровень ТМЧ с прокоагулянтным фенотипом CD41+CD61+CD62P+ и фенотипом активации тромбоцитов CD69+CD54+. Включение в схему лечения аторвастатина по­зволило нормализовать уровень ТМЧ с провоспалительным потенциалом.
2. В первые 48 ч у пациентов с ЛИМ наблюдалось повышение уровня ЭМЧ с фенотипом CD309+CD144+CD146+CD62E+, что свидетельствует об активной деструкции и повышении прокоагулянтного потенциала сосудистого эн­дотелия на фоне ЦМА. После 10 дней приема двойной антиагрегантной те­рапии (АСК с цилостазолом) в комплексе с аторвастатином относительное содержание ЭМЧ значимо снизилось и достигло значений группы здоро­вых доноров, что свидетельствует о нормализации их прокоагулянтного потенциала.
3. Применение комбинированной двойной антиагрегантной терапии (АСК и цилостазол) с аторвастатином привело к устранению тромбоцитарной дисфункции, уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции, снижению прокоагулянтной активности ТМЧ и ЭМЧ в остром периоде ЛИМ при ЦМА.

**Литература**

1. Advances in Understanding the Pathogenesis of Lacunar Stroke: From Pathology and Pathophysiology to Neuroimaging / S. Jiang [et al.] // Cerebrovasc Dis. - 2021. - Vol. 50, iss. 5. P. 588-596.
2. Lacunar stroke: mechanisms and therapeutic implications / S. Yaghi [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2021. - Vol. 92. - P. 823-830.
3. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: a review / R. W. Regenhardt [et al.] //JAMA Neurol. - 2018. - Vol. 75. - P. 1273-1281.
4. Appleton, J. P. Imaging markers of small vessel disease and brain frailty, and outcomes in acute stroke / J. P. Appleton // Neurology. - 2020. - Vol. 94. - P. e439-e452.
5. Dobrynina, L. A. MRI Types of Cerebral Small Vessel Disease and Circulating Markers of Vascular Wall Damage / L. A. Dobrynina, R. M. Zabitova, A. A. Shabalina // Diagnostics. - 2020. - Vol. 10. - P. 354. doi: 10.3390/diagnostics10060354.
6. 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. - Vol. 234. - P. 16739-16754.
7. Microvesicles in Atherosclerosis and Angiogenesis: From Bench to Bedside and Reverse / L. Badimon [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. - 2017. - Vol. 4. - P. 77.
8. Biology and Role of Extracellular Vesicles (EVs) in the Pathogenesis of Thrombosis/M. Zara [etal.] // Int. J. Mol. Sci. - 2019.-Vol. 20, iss. 11.-P. 2840.
9. Increased platelet procoagulant potential predicts recurrent stroke and TIA after lacunar infarction / A. C. Kirkpatrick [et al.] // J Thromb Haemost. - 2020. - Vol. 18. - P. 660-668.
10. Cilostazol Mono and Combination Treatments in Ischemic Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / S. M. Kim [et al.] // Stroke. - 2019. - Vol. 50, iss. 12. - P. 3503-3511.
11. Cilostazol for Secondary Prevention of Stroke and Cognitive Decline. Systematic Review and Meta-Analysis / C. McHutchison [et al.] // Stroke. - 2020. - Vol. 51. - P. 2374-2385.
12. Updates on Prevention of Hemorrhagic and lacunar Strokes / H.-H. Tsai [et al.] // Journal of Stroke. - 2018. - Vol. 20, iss. 2. - P. 167-179.

УДК 616-01/-099:616-07

Можейко М.П., Лихачев С.А., Марьенко И.П.

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

Mozheiko M., Likhachev S., Marienko I.

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

Влияние проприоцептивной тренировки на восстановление функции равновесия у пациентов с рассеянным склерозом в стадии субкомпенсации

Effect of Proprioceptive Training on the Recovery of Balance Function in Patients with Multiple Sclerosis in the Subcompensation Stage

Резюме

**Цель.** Оценить влияние проприоцептивной тренировки на установленные нарушения равновесия у пациентов с центральным вестибулярным синдромом. **Материалы и методы.** Было обследовано 3 группы пациентов: из них 42 пациента с центральным вестибулярным синдромом (ЦВС) при рассеянном склерозе (РС) (34±5,6 года), 33 пациента (39±4,8 года) с вестибулярной атак­сией (ВА) и жалобами на нарушение равновесия и шаткость при ходьбе; кон­трольная группа включала 39 здоровых испытуемых (31±6 лет).

Для оценки ФР использовались стабилометрический анализатор с биологиче­ской обратной связью (БОС) (ОАО «Ритм», Россия), диагностический тест «Изо­метрическое напряжение мышц голени», «Тест на устойчивость», тест Ром­берга. Использовалась шкала Берга Berg Balance Scale (BBS) до и после курса медицинской реабилитации.

**Результаты.** Установлены достоверные ухудшения показателей статокинезио- граммы в тесте Ромберга и «Тесте на устойчивость», характеризующих состо­яние статической и динамической ФР, у пациентов с ЦВС при РС и ВА по срав­нению с группой здоровых испытуемых. Отмечено значимое снижение силы давления конечностей в фазу опоры в тесте «Изометрическое сокращение мышц голени» у пациентов с ЦВС при РС. Достоверно установлена эффектив­ность сочетанного использования проприоцептивной тренировки с занятия­ми на стабилоплатформе с БОС у пациентов с ЦВС при РС.

**Выводы.** Значимое снижение силы давления конечностей в фазу опоры в тесте «Изометрическое сокращение мышц голени» у пациентов с ЦВС при РС может обуславливать ухудшение показателей статокинезиограммы, характе­ризующих состояние опорной афферентации, влияющей на статическую и ди­намическую ФР. Использование сочетанной проприоцептивной тренировки с занятиями на стабилоплатформе с БОС эффективно в восстановлении ФР у пациентов с ЦВС при РС.

**Ключевые слова:** стабилометрия, опорная афферентация, рассеянный скле­роз, вестибулярная атаксия, медицинская реабилитация.

Abstract

**Purpose.** To evaluate the effect of proprioceptive training on established balance disorders in patients with central vestibular syndrome (CVS).

**Materials and methods.** 3 groups of patients examined: 42 were patients with CVS with multiple sclerosis (MS) (34±5.6 years), 33 patients (39±4.8 years) with vestibular ataxia (VA) with complaints of imbalance and unsteadiness when walking; the control group included 39 healthy subjects (31±6 years old).

A stabilometric analyzer with biofeedback (BFB) (OAS “Rhythm”, Russia), a diagnostic test “Isometric tension of the lower leg muscles”, “Stability’s test”, and the Romberg’s test used to assess BF. The Berg’s scale “Berg Balance Scale - BBS” used before and after the course of medical rehabilitation.

**Results.** Significant deterioration of the statokinesiogram indicators in the Romberg’s test and the “Stability’s Test” established, characterizing the state of static and dynamic BF in patients with CVS in MS and VA compared with a group of healthy subjects. There was a significant decrease in the pressure of the extremities in the test “Isometric contraction of the lower leg muscles” in patients with CVS in MS. The effectiveness of the combined use of proprioceptive training with stable’s platform training with BFB in patients with CVS in MS established.

**Conclusions.** A significant decrease in the pressure of the extremities in the support phase in the “Isometric contraction of the lower leg muscles” test in patients with CVS in MS may cause deterioration of the statokinesiogram indicators characterizing the state of the supporting afferentation affecting static and dynamic BF. The use of combined proprioceptive training with stable’s platform training with BFB is effective in restoring BF in patients with CVS in MS.

**Keywords:** stabilometry, foot afferentation, multiple sclerosis, vestibular ataxia, medical rehabilitation.

Введение

Нарушения функции равновесия (ФР) являются распространенными симп­томами заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), которые требуют не только длительного восстановления, но и значительно ухудшают повсед­невную активность пациентов. Частота координаторных расстройств у паци­ентов с рассеянным склерозом (РС) составляет около 80% при дебюте заболе­вания в 20-40 лет (60%) [10]. Социальная значимость нарушений ФР обуслов­лена их значительным влиянием на качество жизни (КЖ) человека, существен­но ограничивая ежедневную активность, негативно влияя на эмоциональную сферу, увеличивая уровень тревожности и формируя функциональную зави­симость человека [25].

ФР - способность человека контролировать центр давления (ЦД) тела в различных локомоциях, где ЦД - это интегральная точка на плоскости опоры, в которой тело человека представлено постоянно меняющейся в сочленениях туловища взаимной конфигурацией его сегментов [7]. Управление и контроль положения тела, стабилизация направления взгляда, ориентация и передви­жение человека в пространстве являются высокоинтегративными процесса­ми взаимодействия между собой афферентных сигналов различных сенсор­ных систем организма. Поддержание ФР сопровождается микроколебатель- ным процессом, где основную роль играет связочно-сухожильно-мышечный аппарат человека, а механорецепторы суставов осуществляют рефлекторное координирование мышечного тонуса. Так как в регуляции поддержания ФР принимают участие разные уровни ЦНС, использующие информацию от ве­стибулярных, мышечных, суставных и зрительных рецепторов, изменение со­стояния сенсорных систем отражается в изменении характеристик процесса поддержания ФР. Вибрация как один из видов афферентации для опорной поверхности стопы приводит к уменьшению зависимости реакций системы поддержания ФР от зрительной стимуляции, что может быть связано с неза­висимостью постуральных реакций от пространственных параметров аффе­рентной информации в условиях увеличенного потока соматосенсорной аф- ферентации. Кроме того, механостимуляция опорных зон стопы влияет на со­кратительные свойства экстензоров голени, активируя плантарную стратегию управления ФР [2-10, 12-16].

Кинезиотерапия нарушений ФР включает специальные упражнения с из­менением площади опоры, использование дополнительных видов опоры, упражнения с дефицитом афферентной информации, позные возмущения, что обеспечивает формирование новых моделей сенсорного взаимодействия между отдельными структурами мозга взамен утраченных, формирование стратегий сохранения ФР и является эффективным методом коррекции на­рушений равновесия, в связи с чем поиск новых методик для медицинской реабилитации сохраняет свою актуальность. Отмечена эффективность про­приоцептивной тренировки в условиях нестабильности за счет усиления про­приоцептивной афферентации опорных зон, что способствует улучшению статического и динамического постурального контроля [1]. Кинезиотерапия с использованием виброплатформы также влияет на систему ФР через сти­муляцию проприоцепторов и передачу импульсов в центральную нервную систему через задние столбы спинного мозга, где афферентная импульсация распознается и обрабатывается в теменной области коры головного мозга. Афферентные потоки могут формировать локальные и генерализованные ре­акции организма, перестраивая двигательные ответы тела и формируя новые стратегии управления ФР [9, 11-12, 19].

**Цель исследования**

Оценить влияние проприоцептивной тренировки на установленные нару­шения равновесия у пациентов с ЦВС.

**Материалы и методы**

Для оценки особенностей поддержания ФР было обследовано 3 груп­пы пациентов: из них 42 пациента с ЦВС при РС (34±5,6 года), 33 пациента (39±4,8 года) с ВА после перенесенного острого ПВС при вестибулярном нейроните, пароксизма ДППГ, приступа болезни Меньера и жалобами на на­рушение равновесия и шаткость при ходьбе; контрольная группа включала 39 здоровых испытуемых (31±6 лет).

Для оценки ФР использовались стабилометрический анализатор с БОС (ОАО «Ритм», Россия), диагностический тест «Изометрическое напряжение мышц голени», который позволяет исследовать процесс удержания ногами статической нагрузки, а также паттерн движения стопы во время усилия, «Тест на устойчивость», который оценивает общую площадь произвольной устой­чивости, тест Ромберга. Оценивались следующие показатели статокинезио- граммы:

* площадь эллипса (ПЭ, мм2), основная часть площади, занимаемой стато- кинезиограммой, характеризует рабочую поверхность площади опоры человека;
* качество функции равновесия (КФР, %), процентное отношение площади перемещения ЦД относительно осей координат;
* коэффициент резкого изменения направления движения вектора (КРИНД, %), отображает степень оптимальности энергозатрат человека в процессе удержания вертикальной позы;
* средняя скорость перемещения центра давления (ССП ЦД, мм/с), повыше­ние говорит об активных процессах поддержания ФР;
* скорость изменения площади статокинезиограммы (СИПС, мм/с), характе­ризует среднеамплитудную скорость изменения площади статокинезио- граммы [16-17].

Для оценки влияния проприоцептивной тренировки на восстановле­ние ФР у пациентов с ЦВС при РС применяли сочетанные занятия кинезио- терапии с использованием виброплатформы (Fitvibe Medical, производство

Gymnauniphy N.V., Бельгия) с частотой 20-22 Гц длительностью не более 15 минут и тренировки на стабилоплатформе с визуальной БОС. До и после проведенного курса кинезиотерапии эффективность восстановления ФР оце­нивали с помощью стабилометрии с БОС. Для объективизации выраженности расстройств ФР использовалась шкала Берга Berg Balance Scale (BBS) у пациен­тов в исследуемых подгруппах [12].

**Результаты и обсуждение**

Для оценки состояния статической ФР сравнивали группы пациентов с ЦВС при РС, с ВА и здоровых испытуемых в пробе Ромберга. Результаты стато- кинезиограммы в группах исследования представлены в табл. 1, 2.

Установлено достоверное увеличение показателя ПЭ в тесте Ромберга у пациентов с ЦВС (175,5 [111,2; 362,4] мм2) по сравнению со здоровыми ис­пытуемыми (51 [34,4; 87,2] мм2) (u=412; p<0,005); достоверное уменьшение

Таблица 1

Показатели статокинезиограммы в тесте Ромберга у пациентов с ЦВС при РС и здоровых испытуемых, n=81, Ме [25%; 75%]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели стато- кинезиограммы, Ме [25%; 75%]** | **ЦВС, n=42** | **Здоровые, n=39** | **U, р** |
| ПЭ, мм | 175,5 [111,2; 362,4]\* | 51 [34,4; 87,2] | U=412; p=0,00051 |
| КФР, % | 74,04 [57,4; 83,09]\* | 93,01 [89,6; 96,1] | U=300,5; p=0,000004 |
| ССП ЦД, мм/с | 11,3 [8,7; 15,9]\* | 5,7 [4,3; 7,03] | U=135,5; p=0,000001 |
| КРИНД, % | 8,7 [6,63; 14,5] | 11,4 [7,43; 14,9] | U=515,5; p=0,2491 |
| СИПС, мм/с | 17,8 [10; 38,05]\* | 4,1 [3,0; 6,7] | U=175; p=0,000001 |

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

Таблица 2

Показатели статокинезиограммы в тесте Ромберга у пациентов с ВА и здоровых испытуемых, n=77, Ме [25%; 75%]

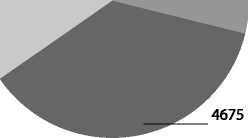
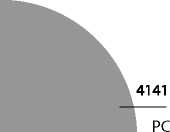
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели стато- кинезиограммы, Ме [25%; 75%]** | **ВА, n=38** | **Здоровые, n=39** | **U, р** |
| ПЭ, мм | 67,7 [59; 136,4]\* | 51 [34,4; 87,2] | U=399; p=0,035 |
| КФР, % | 88,6 [83,03; 92,4]\* | 93,01 [89,6; 96,1] | U=327,5; p=0,002 |
| ССП ЦД, мм/с | 7,17 [5,56; 8,5]\* | 5,7 [4,3; 7,03] | U=339; p=0,00449 |
| КРИНД, % | 8,8 [7,03; 13,8] | 11,4 [7,43; 14,9] | U=507, p=0,44 |
| СИПС, мм/с | 6,6 [5; 9,4]\* | 4,1 [3,0; 6,7] | U=368, p=0,012 |

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

показателя КФР у пациентов с ПВС (74,04 [57,4; 83,09] %) по сравнению со здоровыми (93,01 [89,6; 96,1] %) (U=300,5; p<0,005). Отмечено достовер­ное увеличение показателя ССП ЦД у пациентов с ЦВС (11,3 [8,7; 15,9] мм/с) по сравнению со здоровыми (5,7 [4,3; 7,03] мм/с) (U=135,5, p<0,005), так­же достоверно высокий показатель СИПС у пациентов с ЦВС (17,8 [10; 38,05] мм/с) по сравнению со здоровыми испытуемыми (4,1 [3,0; 6,7] мм/с) (U=175, p<0,005). Не отмечено достоверных отличий в показателе КРИНД между пациентами с ЦВС (8,7 [6,63; 14,5] %) и здоровыми испытуемыми (11,4 [7,43; 14,9] %) (U=515,5, p>0,005).

По данным, представленным в табл. 2, установлено достоверное увеличе­ние показателя ПЭ в тесте Ромберга у пациентов с ВА (67,7 [59; 136,4] мм2) по сравнению со здоровыми испытуемыми (51 [34,4; 87,2] мм2) (u=399; p<0,005); достоверное уменьшение показателя КФР у пациентов с ВА (88,6 [83,03; 92,4] %) по сравнению со здоровыми (93,01 [89,6; 96,1] %) (U=327,5; p<0,005). Отмечено достоверное увеличение показателя ССП ЦД у пациентов с ВА до 7,17 [5,56; 8,5] мм/с по сравнению со ССП ЦД у здоровых (5,7 [4,3; 7,03] мм/с) (U=339, p<0,005), также установлен достоверно высокий показатель СИПС у пациен­тов с ВА (6,6 [5; 9,4] мм/с) по сравнению со здоровыми испытуемыми (4,1 [3,0; 6,7] мм/с) (U=368, p<0,005). Не отмечено достоверных отличий в показателе КРИНД между пациентами с ВА (8,8 [7,03; 13,8] %) и здоровыми испытуемыми (11,4 [7,43; 14,9] %) (U=515,5, p>0,005).

Площадь зоны перемещения, мм2



**5060**

Здоровые

Рис. 1. Результаты показателей площади зоны перемещения

в «Тесте на устойчивость» у пациентов с ЦВС, ВА и здоровых испытуемых

Далее проводили «Тест на устойчивость», который позволяет оценить за­пас устойчивости человека во фронтальной и сагиттальной плоскостях, а так­же общую площадь зоны перемещения, отражающую произвольную позную устойчивость. Результаты теста представлены на рис. 1.

Установлено достоверное увеличение площади зоны перемещения у пациентов с ЦВС при РС (5060 [4664; 5974] мм2) по сравнению со здоровыми испытуемыми (4141 [3496; 4972] мм2) (u=324, р<о,оо5). Значимых различий в показателях площади зоны перемещения у пациентов с ЦВС при РС и ВА не выявлено, p>0,05.

Для оценки опорной афферентации использовали тест «Изометрическое напряжение мышц голени», который позволяет исследовать процесс удер­жания ногами статической нагрузки, а также динамику усилия давления пра­вой и левой ног [17]. Оценивали показатель усилия давления стопы в фазу опоры (кг) правой и левой конечностей (рис. 2).

Значимой разницы в усилии давления стопы с 2 сторон у пациентов с ВА не отмечено: левая - 64,7 (27,08; 77,51) кг, правая - 76,8 (59,3; 95,6) кг (p>0,05). У пациентов с ЦВС при РС отмечена значимая разница усилия давления в ле­вой конечности (37,4 (29,7; 48,4) кг) по сравнению с правой (65,2 (20,3; 75,6) кг) (по критерию Уилкоксона, p<0,05). В группе здоровых испытуемых значимой разницы в конечностях не отмечено, показатели находятся в норме: левая - 72,1 (58,4; 90,2) кг, правая - 79,9 (54,1; 87) кг (рис. 2) [17].

Таким образом, в результате оценки ФР методом стабилометрии с БОС было отмечено ухудшение показателей статокинезиограммы, характеризую­щих статическую и динамическую составляющие ФР, у пациентов с ЦВС при РС по сравнению с пациентами с ВА и здоровыми испытуемыми.

Усилие давления стопы в фазу опоры, кг

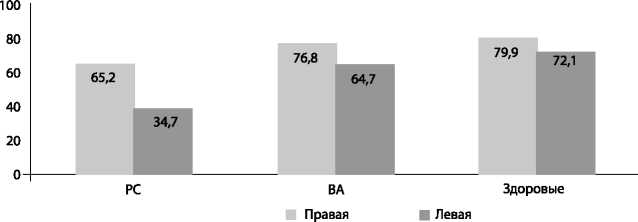


Рис. 2. Показатели усилия давления стопы у пациентов с ЦВС при РС, ВА и здоровых испытуемых

В диагностике особенностей поддержания ФР у пациентов с ЦВС при РС было выявлено значимое снижение силы давления конечностей в фазу опо­ры в тесте «Изометрическое сокращение мышц голени», что может обуслав­ливать ухудшение показателей статокинезиограммы, указывающих на нару­шение процессов управления ФР. Для влияния на опорную афферентацию системы поддержания ФР в программу медицинской реабилитации были включены проприоцептивные упражнения с использованием виброплат­формы (частота - 20-23 Гц, длительность - не более 15 минут) для усиления сенсорной стимуляции.

Динамика показателей статокинезиограммы до и после курса медицин­ской реабилитации у пациентов с ЦВС при РС представлена в табл. 3.

Таблица 3

Динамика показателей статокинезиограммы пробы Ромберга до и после курса медицинской реабилитации у пациентов с ЦВС при РС, n=20, Ме [25%; 75%]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели статокинезио- граммы, Ме [25%; 75%]** | **До курса занятий** | **После курса занятий** | **T, P** |
| КФР, % | 73,3 [1,4; 89,4] | 66,8 [20; 92,5] | p=0,875 |
| СИПС, мм/с | 21,4 [6,2; 341,7] | 32,5 [4,5; 116,7] | p=0,937 |
| 2  ПЭ, мм | 213,6 [30,3; 3550,6] | 308,9 [30,02; 1054,3] | p=1,0 |
| ССП ЦД, мм/с | 11,6 [6,9; 52,6] | 14,9 [6,5; 36,4] | p=0,813 |
| КРИНД, % | 7,6 [2,01; 34,7] | 6,4 [2,41; 23,9] | p=0,388 |

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

До и после курса медицинской реабилитации с использованием классиче­ских подходов кинезиотерапии наблюдалась тенденция улучшения показате­лей статокинезиограммы.

Далее представлены результаты показателей статокинезиограммы до и после проведения курса медицинской реабилитации с использованием про­приоцептивной тренировки у пациентов с ЦВС при РС (табл. 4).

Установлено достоверное увеличение показателя КФР с 71 [38,2; 94,5] % до 81,1 [67,3; 95] % после проприоцептивной тренировки (p<0,0022); установле­но уменьшение показателя СИПС c 22,2 [2,1; 72,7] мм/с до и 15,2 [2,1; 53,2] мм/с после тренировки (p<0,003). Отмечено достоверное уменьшение ПЭ с 231,5 [19,2; 1007,2] мм2 до 146,2 [18,7; 354,3] мм2 после тренировки (p<0,002); до­стоверное снижение показателя ССП ЦД с 12,4 [5,1; 22,3] мм/с до 10,1 [4,8; 17,3] мм/с после тренировки (p<0,002).

Таблица 4

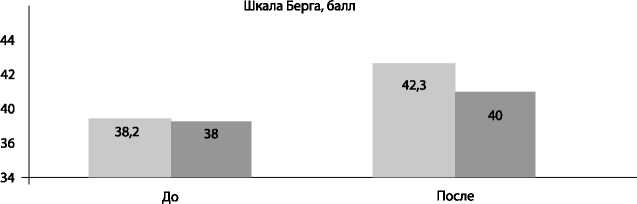
Динамика показателей статокинезиограммы пробы Ромберга до и после курса проприоцептивной тренировки у пациентов с ЦВС при РС, n=20, Ме [25%; 75%]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тест Ромберга Параметры, Ме [25%; 75%]** | **До курса занятий** | **После курса занятий** | **T, P** |
| КФР, % | 71 [38,2; 94,5]\* | 81,1 [67,3; 95] | p=0,0022 |
| СИПС, мм/с | 22,2 [2,1; 72,7]\* | 15,2 [2,1; 53,2] | p=0,003 |
| 2  ПЭ, мм | 231,5 [19,2; 1007,2]\* | 146,2 [18,7; 354,3] | p=0,0021 |
| ССП ЦД, мм/с | 12,4 [5,1; 22,3]\* | 10,1 [4,8; 17,3] | p=0,002 |
| КРИНД, % | 8,1 [3,9; 20,7] | 9,05 [5,8; 21,8] | p=0,753 |

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

Далее представлены результаты оценки выраженности расстройств ФР по шкале Берга Berg Balance Scale (BBS) до и после курса медицинской реабили­тации (рис. 3).

В результате оценки ФР по шкале Берга Berg Balance Scale (BBS) в подгруп­пе пациентов с ЦВС при РС, в которой проводилась проприоцептивная трени­ровка на виброплатформе в сочетании с тренировкой на стабилоплатформе со зрительной БОС, суммарный балл достоверно повысился с 38,2 до 42,3 бал­ла (p=0,002), нежели в подгруппе с проведением классических подходов кине- зиотерапии при нарушении ФР.



Проприоцептивная тренировка ■ Классическая кинезиотерапия

Рис. 3. Результаты оценки ФР по шкале Берга до и после проприоцептивной тренировки в группе пациентов с ЦВС при РС

Обсуждение и выводы

В результате проведенных исследований выявлены достоверные ухудше­ния показателей статокинезиограммы в тесте Ромберга, характеризующих со­стояние статической ФР, у пациентов с ЦВС при РС и ВА по сравнению с груп­пой здоровых испытуемых. Установлено значимое увеличение площади зоны перемещения в «Тесте на устойчивость» у пациентов с ЦВС при РС (5060 [4664; 5974] мм2) по сравнению со здоровыми испытуемыми (4141 [3496; 4972] мм2) (U=324, p>0,005). При оценке состояния опорной афферентации выявлено значимое снижение силы давления в нижних конечностях у пациентов с ЦВС при РС, что может влиять на формирование патологического паттерна дина­мики стопы как в статике, так и при динамической работе, искажая двигатель­ные паттерны.

Обоснованное использование проприоцептивных упражнений на вибро­платформе в сочетании с тренировкой на стабилоплатформе со зрительной БОС эффективно улучшает ФР у пациентов с ЦВС при РС с улучшением показа­теля КФР до 81,1 [67,3; 95] % (p=0,0022), а также с улучшением по шкале Берга с 38,2 до 42,3 балла (p=0,002).

Улучшение показателей статокинезиограммы вследствие проприоцептив­ной тренировки может быть основано на влиянии виброколебаний на про­приоцепторы суставов и мышц. Афферентная импульсация от проприоцепто­ров скелетных мышц и суставов (сухожильный аппарат Гольджи, рецепторы суставных сумок типа Руффини) участвует в выборе и запуске двигательной программы управления ФР, в связи с чем вибростимуляция опорных сенсоров может усиливать афферентную импульсацию от телец Пачини в вышележащие отделы ЦНС, формируя рефлекторные ответные реакции, повышая функцио­нальную лабильность нервно-мышечных синапсов и проводимость нервных стволов, что отражается на всей системе поддержания ФР.

Полученные результаты демонстрируют значимость оценки влияния про­приоцептивной афферентации и усилия давления стопы у пациентов с ЦВС при РС для рационального использования методов медицинской реабилита­ции для улучшения ФР у пациентов с РС.

**Литература**

1. Lee, H.-M. Correlation between proprioception, muscle strength, knee laxity, and dynamic standing balance in patients with chronic anterior cruciate ligament deficiency / H.-M. Lee, C.-K. Cheng, J.-J. Liau // The Knee. - 2009. - Vol. 16. - P. 387-391.
2. Базанова, О. М. Обзор современных данных о влиянии опорной афферентации на психологические функции / Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И. И. Павлова с международным участием. - М.: Истоки, 2017. - С. 271-273.
3. Белова,А. Н. Нейрореабилитация: руководстводля врачей/А. Н. Белова.-М., 2000. - С. 520-548.
4. Бернштейн, Н. А. Физиология движений и активность/Н. А. Бернштейн.-М.: Наука, 1990. - 495 с.
5. Бернштейн, Н. А. О построении движений / Н. А. Бернштейн. - М.: Медгиз, 1947. - 255 с.
6. Гурфинкель, В. С. Регуляция позы человека / В. С. Гурфинкель, Я. М. Коц, М. Л. Шик. - М.: Наука, 1965. - С. 200-256.
7. Денискина, Н. В. Фронтальная устойчивость вертикальной позы человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук/Н. В. Денискина. - М., 2009. - 28 с.
8. Современные алгоритмы стабилометрической диагностики постуральных нарушений в клинической практике / В. И. Доценко [и др.] // Медицинский совет. - 2017. - № 8. - С. 116-122.
9. Самарцев, И. Н. Современные представления о нейрофизиологических механизмах и клинических проявлениях статодинамических расстройств, возможностях их коррекции / И. Н. Самарцев, С. А. Живолупов, Ю. С. Бутакова // Клиническая фармакология и терапия. - 2019. - Т. 28, № 2. - C. 94-98.
10. Кадыков, А. С. Реабилитация неврологических больных / А. С. Кадыков, Л. А. Черникова, Н. В. Шахпаронова. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 560 с.
11. Климов, Ю. А. Немедикаментозные методы медицинской реабилитации двигательных нарушений у больных рассеянным склерозом: дис. ... канд. мед. наук / Ю. А. Климов ; ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский универститет имени Н.И. Пирогова. - Москва, 2013.
12. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение нарушений равновесия при заболеваниях нервной системы ; под ред. М. В. Замерграда. - 2-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2019. - 112 с.: ил.
13. Кононова, Н. А. Функциональная компьютерная стабилометрия в дифференциальной диагностике периферических и центральных вестибулярных расстройств: автореф. дис канд. мед. наук /

Н. А. Кононова. - Москва, 2006. - 20 с.

1. Кубряк, О. В. Системные механизмы регуляции стабильности и управляемости вертикальной позы человека: дис. ... д-ра биол. наук / О. В. Кубряк ; ФГБ НУ НИИ имени П.К. Анохина. - М., 2017.
2. Левик, Ю. С. Система внутреннего представления в управлении движениями и организации сенсомоторного взаимодействия:дис. ... д-ра биол. наук / Ю. С. Левик ; Институт проблем передачи информации РАН. - М., 2006.
3. Левин, О. С. Нарушения ходьбы: механизмы, классификация, принципы диагностики и лечения / О. С. Левин // Экстрапирамидные расстройства ; под ред. И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - С. 473-494.
4. Мохов, Д. Е. Стабилометрия в постурологии : учеб. пособие для студентов мед. ВУЗов / Д. Е. Мохов, В. И. Усачев. - СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004.
5. Скворцов, Д. В. Стабилометрия - функциональная диагностика функции равновесия, опорно-двигательной системы и сенсорной системы / Д. В. Скворцов // Функциональная диагностика. - 2004. - №3. - С. 78-84.
6. Солопова, И. А. Структурно-функциональные особенности системы поддержания вертикальной позы человека: дис. ... канд. биол. наук / И. А. Солопова. - М., 2002. - 116 с.
7. Хуснутдинова, Д. Р. Роль опорной афферентации в поддержании скоростно-силовых свойств и выносливости антигравитационных мышц [текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.13 / Д. Р. Хуснутдинова ; инст. мед.-био. пробл. РАН РФ. - М., 2007.
8. Штульман, Д. Р. Неврология: Справочник практ. врача / Д. Р. Штульман, О. С. Левин. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 944 с.

УДК [616.833.5:616.711-007.55-085.82]:796.034.6

Забаровский В.К.1, Анацкая Л.Н.1, Свинковская Т.В.1, Гулевич Н.П.2

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

Zabarovski V.1, Anatskaia L.1, Svinkouskaya T.1, Hulevich N.2

1. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
2. Republican Scientific and Practical Center of Sport, Minsk, Belarus

Когнитивные вызванные потенциалы Р300 и электроэнцефалография в оценке эффективности мануальной терапии при вертеброгенных дорсопатиях в спорте высших достижений

Cognitive Evoked Potentials P300 and Electroencephalography in Assessing the Effectiveness of Manual Therapy in Vertebral Dorsopathies in Elite Sports

**Резюме**

Спектральный анализ электроэнцефалографии (ЭЭГ) и когнитивных вы­званных потенциалов Р300 (КВП Р300) позволил определить нейрофизиологи­ческие параметры нейропластичности головного мозга (ГМ) и эффективность курса мануальной терапии (МТ) у 32 пациентов - спортсменов высокой квали­фикации (СВК) с вертеброгенными дорсопатиями (ВД).

**Ключевые слова:** электроэнцефалография, когнитивные вызванные потен­циалы Р300, вертеброгенные дорсопатии, мануальная терапия, спорт высших достижений.

**Abstract**

Spectral analysis of electroencephalography (EEG) and cognitive evoked potentials P300 (CAEP P300) made it possible to determine the neurophysiological parameters of brain neuroplasticity and the effectiveness of the course of manual therapy (MT) in 32 patients - highly qualified athletes with vertebrogenic dorsopathies.

**Keywords:** electroencephalography, cognitive evoked potentials P300, vertebral dorsopathies, manual therapy, elite sports.

Введение

ВД являются распространенной патологией у СВК в связи с тем, что значи­тельное время в их профессиональной деятельности занимают тренировоч­ный процесс и соревнования, которые связаны с высоким уровнем механи­ческой нагрузки на опорно-двигательный аппарат и нервную систему [9, 14]. У СВК в олимпийских видах спорта распространенность вертеброгенных дор- сопатий в течение жизни составляет от 47 до 90%, 12-месячная распространен­ность отмечается в 75%, точечная - в 38%; распространенность поясничной боли - до 94%, шейной боли - до 22%, боли в верхней части спины - до 17% [9].

Согласно современной гипотезе возникновения спортивной патологии, биомеханически индуцированные микротравмы костно-мышечных структур и изменения энтезов в области позвоночных двигательных сегментов (ПДС) являются одними из основных генераторов позвоночной боли [3]. В результа­те повреждения анатомических структур и воздействия воспалительных ме­диаторов (цитокинов, простагландинов, брадикининов), факторов роста (ней­ротрофического фактора роста нервов), гормонов (адреналина) изменяется сенсорный ввод, что способствует возникновению функциональных измене­ний сенсорной перцепции, тактильной чувствительности, болевого порога и дискриминационного чувства [11].

Исследования последних лет показали, что определенное влияние на вы­раженность и длительность ВД также могут оказывать изменения паттерна соматосенсорной, моторной, когнитивной и эмоциональной обработки аффе­рентных генераторов боли [8]. Изменение сенсорного ввода может привести к дезадаптации соматосенсорного представительства в заинтересованных об­ластях ствола мозга, таламических ядрах, первичной соматосенсорной коре (S1) и дезадаптивной реорганизации первичной моторной коры (М1) - изме­нению картирования стабилизирующих мышц пояснично-тазовой области с последующим закреплением неадекватного нейромышечного контроля по­звоночника. Нарушение нейромышечного контроля стабилизирующих мышц за счет центрального торможения моторной коры приводит к перегрузке мяг­котканных структур ПДС и к последующему рецидивированию боли [7].

Оказывая влияние на нейропластичность ГМ, ВД, в частности, могут при­водить к функциональным и структурным изменениям сенсорной и моторной зон коры ГМ [12, 15].

Долгое время в диагностике и лечении ВД учитывались только локаль­ные дегенеративные и функциональные изменения в заинтересованных ПДС с регионарными функциональными нарушениями опорно-двигательного аппарата. Однако данный подход часто позволяет добиваться успеха только в лечении острой неосложненной боли. При рецидивирующих, подострых и хронических ВД эта модель не позволяет объяснить многие проявления за­болевания. Было доказано, что при рецидивирующих и хронических верте- брогенных болевых синдромах нарушается обработка поступающих в мозг афферентных сигналов, которая приводит к нарушению нейропластичности двигательной и чувствительной зон коры ГМ [13, 17].

Наряду с такими высокотехнологичными методами, как функциональная МРТ и позитронно-эмиссионная томография, регистрация вызванных потен­циалов мозга является объективным нейрофизиологическим неинвазивным методом диагностики, позволяющим оценивать функциональное состояние структур нервной системы на разных уровнях [1, 15].

Нарушение схемы тела у пациентов с хроническими мышечно-скелетны­ми болями предполагает необходимость ее восстановления и закрепления с помощью когнитивного воздействия [11]. Событийно вызванные потенциа­лы в когнитивной области Р300 представляют собой волну положительного отклонения, которое обычно вызывается в пределах парадигмы «чудака». В этой парадигме ряд сменяющихся слуховых или визуальных раздражителей используется для оценки нейрореакции на непредсказуемые, но узнаваемые события. Электрофизиологическая реакция на церебральном уровне (Р300) менее выражена и, как правило, отсрочена у пациентов с когнитивным сни­жением или при переутомлении, в сравнении со здоровыми лицами. В связи с этим P300 часто используется для изучения дезадаптивной нейропластич­ности ГМ у пациентов с болевыми синдромами [18].

Диагностический потенциал ЭЭГ с целью определения аномалий активно­сти ГМ в состоянии покоя и выделения нейрофизиологических маркеров вер- теброгенной боли изучался в большой когорте пациентов, а также у здоровых добровольцев. Проведенное исследование позволило выявить аномальную фронтальную синхронность 0- и Y—ритмов в состоянии покоя у пациентов с хронической болью, которая может быть многообещающей целью для неин­вазивной нейростимуляции мозга, а также методики нейробиологической об­ратной связи [16].

Установлено, что мощность ЭЭГ в 0-, б- и в—диапазонах увеличивается с увеличением интенсивности боли. В связи с этим мощность ЭЭГ является мар­кером реорганизации первичной соматосенсорной коры [5, 6]. На ЭЭГ может появляться высокочастотная нерегулярная активность бета-диапазона [4]. Анализ показал, что на фоне хронизации болевого синдрома в спектре мощ­ности ЭЭГ исчезает доминантный пик в области a-ритма, спектр уплощается с равномерным распределением мощности по всем основным частотам в ре­зультате десинхронизации активности нейронов [10] вследствие дисбаланса

между возбуждающими и ингибиторными процессами в системе лимбико-ре­тикулярного комплекса.

Интегрированный современный подход к лечению, основанный на по­следних достижениях нейронауки, данных клинического и нейрофизиоло­гического тестирования, позволяет сочетать нейромодулирующие методики МТ с когнитивной тренировкой сенсомоторного контроля позвоночника [2, 7]. Это позволяет в максимально короткие сроки вырабатывать стратегию ку­пирования болевого синдрома с одновременным предупреждением рециди- вирования и хронизации ВД, а не только выступать в виде кратковременного симптоматического уменьшения боли.

Эффективная диагностика вертеброгенных дорсопатий у СВК требует, с од­ной стороны, всесторонней идентификации ноцицептивных триггеров боли для выбора адекватной регионарной тактики лечения, а с другой - определе­ния нарушений ее восприятия, сенсорной, моторной, когнитивной и эмоцио­нальной обработки для предупреждения рецидивирования и хронизации. Включение при ВД в диагностический алгоритм нейрофизиологической оцен­ки функциональных изменений соматосенсорной (S1) коры ГМ с помощью когнитивных вызванных потенциалов, анализа данных ЭЭГ с целью выбора наиболее эффективного алгоритма МТ является актуальным у СВК.

**Цель исследования**

Изучить когнитивные функции и электрофизиологическую активность ГМ с помощью КВП Р300 и спектрального анализа ЭЭГ у СВК с ВД при при­менении МТ.

**Материалы и методы**

На базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии и РНПЦ спорта обследованы и пролечены методами МТ 32 СВК (17 мужчин и 15 женщин) с вертеброген- ными дорсопатиями, средний возраст - 25+6 лет, давность последнего обо­стрения - до 4 недель. Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом простой рандомизации. Пациенты были разделены на 3 группы - основную группу составили 32 пациента с ВД до лечения (группа 1), группу сравнения - 32 пациента с ВД после курса МТ (группа 2), в группу контроля вошел 21 здоровый доброволец.

Пациентам проводился комплекс клинических и параклинических мето­дов обследования, включая нейроортопедическое и мануальное тестирова­ние пояснично-крестцового, шейно-грудного регионов и периферических суставов, магнитно-резонансную томографию различных отделов позвоноч­ника, КВП Р300, ЭЭГ с компьютерными методами анализа до и после курса МТ. Выраженность болевого синдрома оценивалась с помощью 100 мм визуаль­ной аналоговой шкалы боли (ВАШ). В качестве лечения пациентам проведен курс МТ с включением нейромодуляторных техник.

Клинически у 11 (34,4%) пациентов диагностирована люмбалгия, у 6 (18,8%) - люмбоишиалгия, у 1 (3,1%) - радикулопатия С8-корешка в со­четании с люмбалгией, у 1 (3,1%) - радикулопатия Ц5-корешка, у 1 (3,1%) - люмбалгия в сочетании с торакалгией, у 1 (3,1%) - сочетание цервикалгии и люмбалгии, у 6 (%) - сочетание цервикалгии и торакалгии, у 2 (6,2%) - соче­тание люмбоишиалгии, цервикалгии и люмбалгии, у 1 (3,1%) - цервикалгия, у 1 (3,1%) - торакалгия и у 1 (3,1%) - цервикокраниалгия. У 24 (75%) паци­ентов наблюдался умеренный болевой синдром, у 1 (3,1%) - выраженный и у 7 (21,9%) - слабовыраженный.

До и после курса МТ проводили регистрацию энцефалограммы на нейро­физиологическом комплексе «Нейрон-Спектр-4» компании «Нейрософт». Проводился спектральный анализ ЭЭГ с оценкой индекса, пиковой частоты и средней мощности a-ритма в затылочных отведениях и индекса 0-ритма в лобно-центральных отведениях. При ЭЭГ-исследовании применялись моно- полярные 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 в виде регионального замедления, межполу­шарной асимметрии, пароксизмальной активности.

До и после курса МТ определялись индекс, пиковая частота, 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 стимула - 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.

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.

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 СВК с ВД до и после курса МТ позволил установить достоверное уменьшение болевого синдрома после лечения - 50±8 мм до лечения и 12±4 мм после лечения, p<0,05. Среднее ко­личество процедур МТ на курс лечения пациентов с ВД составило 3,4±0,8.

При вертеброгенном болевом синдроме наблюдается изменение био­электрической активности мозга в виде изменения таламокортикальных вза­имоотношений, нарушения активации ретикулярной формации и неспецифи­ческих стволовых структур ГМ. Регистрируются паттерны ЭЭГ, характерные для дезорганизованных и десинхронных типов, нарушается пространствен­ное распределение основных ритмов, изменяются частотные и амплитудные характеристики электроэнцефалограммы.

У СВК с вертеброгенными дорсопатиями до лечения, по сравнению с груп­пой контроля, в затылочных отведениях значимо отличались индекс а-ритма (р<0,05) и средняя мощность а-ритма (р<0,05). Достоверно выше был индекс 0-ритма в лобно-центральных отведениях (р<0,05) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пиковой частоты a-ритма, индекса и средней мощности a-ритма, индекса 0-ритма при спектральном анализе ЭЭГ у СВК с ВД до и после курса МТ, Ме (25-75 процентилей)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы обследован­ных** | **Пиковая ча­стота a-ритма в затылочных отведениях** | **Индекс a-ритма в затылочных отведениях** | **Индекс 0-ритма в лобно-цен­тральных отведениях** | **Средняя мощ­ность a-ритма в затылочных отведениях** |
| Группа 1, n=32 | 10,5 (10,25-0,75) | 39,6 (25,3-62,7) ■ | 13,9 (12,0-19,0) ■ | 2,28 (1,33-6,13) ■ |
| Группа 2, n=32 | 10,88 (10,63-11,75)\* ■ | 53,3 (39,25-69,15)\* ■ | 12,8 (10,2-14,2)\* | 4,45 (2,07-9,45)\* |
| Контрольная группа, n=21 | 10,75  (10,25; 11,25) | 66,1 (53,4; 73,8) | 11,95  (10,1; 13,7) | 6,79 (4,78; 7,77) |

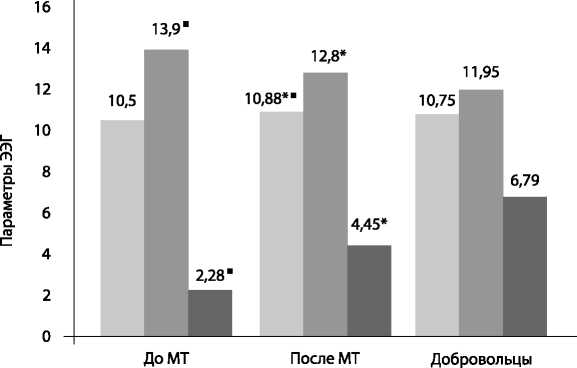
Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в группе 1 (пациенты до лечения) по критерию Уилкоксона; ■ р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по критерию Манна - Уитни.

После курса МТ у СВК с ВД по сравнению с группой 1 (до лечения) при визуальном анализе энцефалограммы отмечена положительная динамика, возросло количество исследований с ЭЭГ-паттернами, характерными для ор­ганизованного типа. При спектральном анализе корковой ритмики выявлено достоверное увеличение пиковой частоты (р<0,05), индекса (р<0,05) и сред­ней мощности (р<0,05) a-ритма в затылочных отведениях. Значимо снизился индекс 0-ритма в лобно-центральных отведениях (р<0,05).

У СВК с ВД после курса МТ индекс 0-ритма в лобно-центральных отведе­ниях и средняя мощность a-ритма в затылочных отведениях не имели досто­верных различий с контрольной группой. Полученные результаты свидетель­ствуют о гармонизации корково-подкорковых процессов и восстановлении баланса возбуждающих и ингибиторных механизмов (рис. 1).

У СВК с ВД до и после курса МТ достоверно отличался индекс a-ритма в затылочных отведениях по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты свидетельствуют о том, что восстановление индекса основного ритма у СВК на фоне лечения произошло не в полной мере (рис. 2).

Вертеброгенный болевой синдром может сопровождаться анатомически­ми и функциональными изменениями в мозге, что связано не столько с самим феноменом боли, сколько с изменением когнитивного функционирования как составного элемента боли. Вначале изменения носят адаптивный харак­тер. Однако сохранение изменений в ЦНС после исчезновения механической



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ■ частота a-ритма, Гц | 10,5 | 10,88 | 10,75 |
| ■ индекс 0-ритма, % | 13,9 | 12,8 | 11,95 |
| ■ средняя мощность a-ритма, мкВ2 | 2,28 | 4,45 | 6,79 |

**Рис. 1. Динамическая оценка значений пиковой частота a-ритма, средней мощности a-ритма в затылочных отведениях и индекса 0-ритма в лобно­центральных отведениях при спектральном анализе ЭЭГ у СВК с ВД до и после курса МТ**

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в группе 1 (пациенты до лечения) по критерию Уилкоксона; ■ р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по критерию Манна - Уитни.

причины боли, переходя в дезадаптивные, способствует хронизации болево­го синдрома.

Снижение функциональной активности ГМ при ВД приводит к увеличе­нию времени восприятия, опознания и дифференцировки звуковых стимулов. Оценку нейропластичности ГМ и эффективности лечения при ВД 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.

Индекс а-ритма у спортсменов высокой квалификации до и после курса МТ

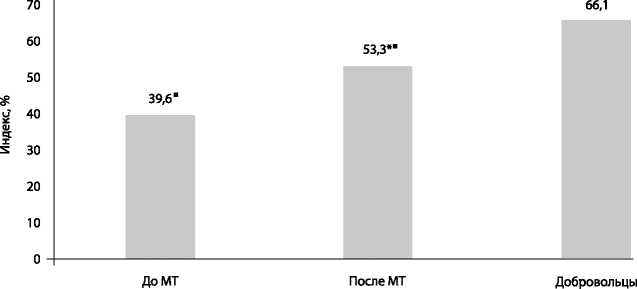


Рис. 2. Динамика индекса a-ритма в затылочных отведениях у СВК с ВД до и после курса МТ

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в группе 1 (пациенты до лечения) по критерию Уилкоксона; ■ р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по критерию Манна - Уитни.

Ранние компоненты сенсорной составляющей когнитивного ответа отве­чают за процесс передачи и обработки звуковых стимулов и характеризуют уровень внимания.

У СВК с ВД до и после курса МТ изучали параметры латентностей пиков N1, Р2 и амплитуды N1-P2 сенсорного ответа КВП Р300 на незначимые стимулы (табл. 2).

До курса МТ у СВК с ВД выявлены значимое увеличение латентности пика N1 (р<0,05) и снижение амплитуды сенсорного ответа N1-P2 (р<0,05) по срав­нению с контрольной группой. Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня сенсорного внимания на фоне болевого синдрома.

После проведенного лечения у СВК с ВД выявлены значимое уменьшение латентности пиков N1 (р<0,05), Р2 (р<0,05) и увеличение амплитуды сенсорно­го ответа N1-P2 (р<0,05). Также отмечено, что в группе пациентов после курса МТ не наблюдалось достоверных различий латентности пика N1 по сравне­нию с группой контроля. Полученные результаты свидетельствуют о норма­лизации сенсорного внимания и ускорении процесса обработки и передачи звуковых стимулов.

Таблица 2

Амплитудно-временные характеристики ранних компонент КВП Р300 у СВК с ВД до и после курса МТ, Ме (25-75 процентилей)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **Латентность пика N1(mc)** | **Латентность пика Р2 (мс)** | **Амплитуда N1-P2 (pV)** |
| Группа 1, n=32 | 97,95 (89,4-108) ■ | 143,5 (134,0-159,0) | 5,06 (3,58-6,53) ■ |
| Группа 2, n=32 | 92,65 (78,8-103,0)\* | 136,0 (130,0-149,0)\* | 5,85 (4,02-8,78) \*■ |
| Здоровые добро­вольцы, n=21 | 84,6 (82,8; 93,2) | 145,95 (142,0; 153,1) | 9,2(7,9; 10,69) |

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к группе 1 (пациенты до лечения) по критерию Уилкоксона; ■ статистически значимые различия между группами 1, 2 и здоровыми добровольцами по критерию Манна - Уитни, р<0,05.

У СВК с ВД изучались латентность пиков N2, Р3 и амплитуда межпиково­го интервала N2-P3 когнитивного ответа. Данные параметры характеризуют процессы целенаправленного внимания, опознание и дифференцировку зна­чимых событий, определяют объем оперативной памяти (табл. 3).

До курса МТ выявлены значимое увеличение латентности пика N2 (р<0,05), пика Р3 (р<0,05) и снижение амплитуды когнитивного ответа N2-P3 (р<0,05) по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты свидетельствуют

Таблица 3

Амплитудно-временные характеристики КВП Р300 у СВК с ВД до и после курса МТ, Ме (25-75 процентилей)

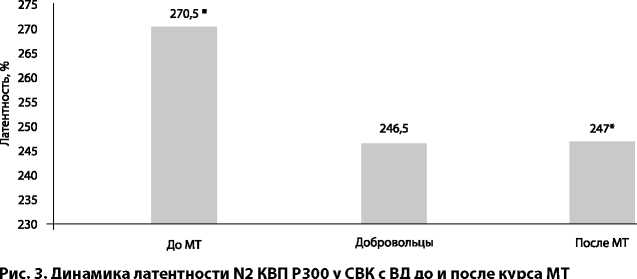
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **Латентность пика N2 (мс)** | **Латентность пика Р3 (мс)** | **Амплитуда N2-P3 (pV)** |
| Группа 1, n=32 | 270,5 (257,0-308,0) ■ | 333,0 (317,0-359,0) ■ | 3,75 (1,88-6,74) ■ |
| Группа 2, n=32 | 247,0 (227,0-275,0)\* | 314,5 (289,0-324,0)\* | 8,59 (4,72-11,4)\* |
| Здоровые добро­вольцы, n=21 | 246,5 (214,0; 263,5) | 316,5 (304,0; 324,5) | 9,79 (5,84; 14,4) |

Примечание: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в группе 1 (пациенты до лечения) по критерию Уилкоксона; ■ р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по критерию Манна - Уитни.

о замедлении нейрофизиологических процессов когнитивного функциониро­вания как элемента вертеброгенной боли.

После курса МТ СВК с ВД не имели значимых различий с группой контроля латентности пика N2 (р<0,05), что свидетельствует об ускорении процесса це­ленаправленного внимания на фоне купирования вертеброгенного болевого синдрома (рис. 3).

Латентность параметра N2 когнитивного ответа до и после курса МТ



Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в группе 1 (пациенты до лечения) по критерию Уилкоксона; ■ р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по критерию Манна - Уитни.

Латентность параметра РЗ когнитивного ответа до и после курса МТ

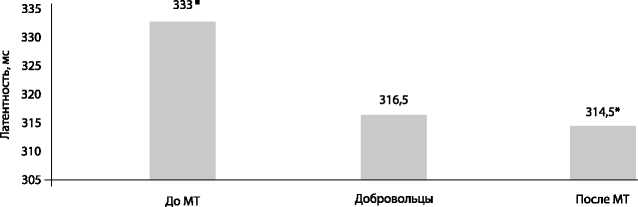


Рис. 4. Динамика латентности Р3 КВП у СВК с ВД до и после курса МТ

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в группе 1 (пациенты до лечения) по критерию Уилкоксона; ■ р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по критерию Манна - Уитни.

Амплитуда N2-P3 когнитивного комплекса до и после курса МТ

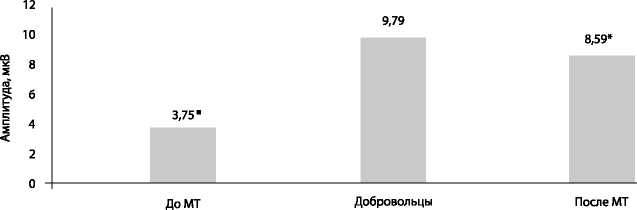


Рис. 5. Динамика амплитуды N2-P3 КВП у СВК с ВД до и после курса МТ

Примечания: \* р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в группе 1 (пациенты до лечения) по критерию Уилкоксона; ■ р<0,05 - достоверность различий по отношению к данным в контрольной группе по критерию Манна - Уитни.

После курса МТ СВК с ВД не имели значимых различий с группой контроля латентности пиков Р3 (р<0,05) и амплитуды N2-P3 (р<0,05), что свидетельству­ет об ускорении процесса целенаправленного внимания, увеличении объема оперативной памяти, активации нейрональной активности префронтальной, сенсомоторной коры на фоне купирования вертеброгенного болевого син­дрома (рис. 4, 5).

**Заключение**

У СВК с ВД после курса МТ индекс 0-ритма в лобно-центральных отведени­ях и средняя мощность a-ритма в затылочных отведениях не имели достовер­ных отличий по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты свидетельствуют о гармонизации корково-подкорковых процессов, восста­новлении баланса возбуждающих и ингибиторных механизмов и нормализа­ции биоэлектрической активности мозга.

До курса МТ у СВК с ВД по данным КВП Р300 выявлены значимое увели­чение латентности пиков N2, Р3 и снижение амплитуды когнитивного ответа N2-P3 по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о замедле­нии нейрофизиологических процессов когнитивного функционирования как составного элемента вертеброгенной боли.

После курса МТ не было достоверных различий при сравнении с груп­пой контроля латентности пика Р3 и амплитуды N2-P3 у СВК с ВД, что сви­детельствует об ускорении процессов целенаправленного внимания, уве­личении объема оперативной памяти, активации нейрональной активности префронтальной и сенсомоторной коры на фоне купирования вертеброген- ного болевого синдрома.

Также не отмечено достоверных различий латентности пика N1 между группой СВК после МТ и группой контроля. Полученные результаты свиде­тельствуют о нормализации сенсорного внимания и ускорении процесса об­работки и передачи звуковых стимулов.

Установлено, что использование спектрального анализа ЭЭГ и КВП Р300 позволяет выявить количественные нейрофизиологические показатели, ха­рактерные для нарушения нейропластичности ГМ, а также определить эффек­тивность использования нейромодуляторных техник МТ у СВК с ВД.

**Литература**

1. Гнездицкий, В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В. В. Гнездицкий. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 264 с.
2. Забаровский, В. К. Мануальная терапия - метод улучшения корковой сенсомоторной интеграции у пациентов с вертеброгенными цервикоторакальными болевыми синдромами. Фундаментальные науки - медицине / В. К. Забаровский, Л. Н. Анацкая, Т. В. Свинковская // Материалы международной научной конференции. - Ч. 1. - Минск: Беларуская навука, 2013. - C. 263-267.
3. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy / S. Montella [et al.] // F1000Res. - 2016. - Vol. 28, № 5.
4. Bae, S.-H. The Effects of Sensorimotor Training Applied to Chronic Low Back Pain Patients on Their Pain and Change in Excitability of Cerebral Cortex Neurons / S.-H. Bae, J.-Ah Hwang, K.-Y. Kim // International Journal of Bio-Science and Bio­Technology. - 2014. - Vol. 6, No.4. - P. 33-44.
5. Baliki, M. N. The cortical rhythms of chronic back pain / M. N. Baliki, A. T. Baria, A. V. Apkarian // J. Neurosci. - 2011. - Vol. 31, № 39. - P. 13981-13990.
6. Bazanova, O. M. Interpreting EEG alpha activity / O. M. Bazanova, D. Vernon // Neurosci Biobehav. Rev. - 2014. - Vol. 44. - P. 94-110.
7. Brumagne, S. Neuroplasticity of Sensorimotor Control in Low Back Pain / S. Brumagne, M. Diers, L. Danneels, G. L. Moseley, P. W. Hodges // J. Orthop. Sports Phys. Ther. - 2019. - Vol. 49, №6. - P. 402-414.
8. Elgueta-Cancin, E. Is the Organization of the Primary Motor Cortex in Low Back Pain Related to Pain, Movement, and/or Sensation? / E. Elgueta-Cancino, S. Schabrun, P. Hodges // Clin. J. Pain Actions. - 2018. - Vol. 34, № 3. - P. 207-216.
9. Fett, D. Severe back pain in elite athletes: a cross-sectional study on 929 top athletes of Germany / D. Fett, K. Trompeter, P. Platen // Eur. Spine J. - 2016. - Vol. 25, iss. 4. - P. 1204-1210.
10. Funahashi, S. Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function / S. Funahashi, J. M. Andreau // Journal of Physiology Paris. - 2013. - Vol. 107, № 6. - P. 471-482.
11. Hodges, P. W. Time to Reflect on the Role of Motor Control in Low Back Pain / P. W. Hodges, J. H., van Dieёn, J. J. Cholewicki // Orthop. Sports Phys. Ther. - 2019. - Vol. 49, № 6. - P. 367-369.
12. Lee, M. C. Imaging pain: a potent means for investigating pain mechanisms in patients / M. C. Lee, I. Tracey // British Journal of Anaesthesia. - 2013. - Vol. 111, iss. 1. - P. 64-72.
13. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research / O. Moriarty [et al.] // Progress in Neurobiology. - 2011. - Vol. 93. - P. 385-404.
14. Back pain prevalence in adolescent athletes / J. Muller [et al.] // Scand. J. Med. Sci. Sports. - 2017. - Vol. 27, iss. 4. - P. 448-454.
15. Navratilova, E. Reward and motivation in pain and pain relief / E. Navratilova, F. Porreca // Nature Neuroscience. - 2014. - Vol. 17, № 10. - P 1304-13012.
16. Review of the therapeutic neurofeedback method using electroencephalography: EEG Neurofeedback / N. Omejc [et al.] // Basic Med. Sci. - 2019. - Vol. 19, № 3. - P. 213-220.
17. Causality in the Association between P300 and Alpha Event-Related Desynchronization / W. Peng [et al.] // Plos One. - 2012. - Vol. 7, iss. 4. - P. e34163.
18. Subjective pain perception mediated by alpha rhythms / W. Peng, [et al.] // Biological Psychology. - 2015. - Vol. 109. - P. 141-150.

УДК 616.714.33-089

Шанько Ю.Г.1, Станкевич С.К.1, Журавлёв В.А.2, Чухонский А.И.1, Рубахов А.М.1 1 Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

2 Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Shanko Y.1, Stankevich S.1, Zhurauliou U.2, Chukhonsky A.1, Rubahov А.1

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

Хирургическое лечение патологии основания передней черепной ямки с применением малоинвазивных персонифицированных эндоскопических доступов

Surgical Treatment of Pathology Located in Anterior Cranial Fossa Using Individual Endoscopic Approaches

**Резюме**

В настоящее время все большее распространение получают малоинвазив­ные транскраниальные эндоскопические методы проведения оперативных вмешательств. С ростом доступности высокотехнологичных методов диагно­стики наблюдается рост количества пациентов с различными патологиями основания черепа, которые требуют хирургического лечения. Нами внедре­но несколько методов хирургического лечения патологии основания черепа с учетом локализации патологического процесса, которые успешно начали применяться в нейрохирургических отделениях нашей клиники. Приведены результаты различных методик оперативных вмешательств, их сравнитель­ный анализ.

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

**Abstract**

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. An increase in number of patients diagnosed with various skull base pathology requiring surgical treatment is observed every year. 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:** endoscopic neurosurgery, personalized access, skull base pathology.

Введение

Хирургическое лечение патологии основания черепа (опухоли, мозговые грыжи, дефекты основания черепа, невралгии тройничного нерва, артери­альные аневризмы и др.) до настоящего времени является одной из наиболее сложных и актуальных проблем нейрохирургии. Эта патология всегда пред­ставляла 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. Традиционные микрохи­рургические методы, применяющиеся в хирургии основания черепа, требуют выполнения больших костно-пластических трепанаций черепа для обеспече­ния достаточного доступа, 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. Все это диктует необходимость разработки и внедрения в нейрохи­рургическую практику менее травматичных и более эффективных методов хирургического лечения патологии 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. В ходе совершенствования хирургической техники появилось множество различных вариантов доступов к передним, 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. В современных условиях наличие эндоскопиче­ской визуализации, микроскоп-ассоциированных опций, нейромониторинга и возможностей современной нейроанестезиологии позволяет при правиль­ном подборе пациентов значительно снижать травматизацию хирургических доступов, ассоциированные осложнения и негативные косметические эф­фекты. 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. Также в современной мировой нейрохирургии быстро развивается направление минимально инвазивной нейрохирургии - концепция key-hole (хирургия замочной скважины). Key-hole нивелирует по­следствия традиционной хирургии, позволяет значительно снизить, а порой и избавиться от доступ-ассоциированных осложнений, обеспечивает отличный косметический эффект и удовлетворенность пациентов. В современной лите­ратуре отсутствует единство во взглядах на тактику хирургического лечения патологии основания черепа малоинвазивными доступами. До настоящего времени не разработаны оптимальные методы эндоскопических технологий в хирургии патологии основания черепа. Современные научные публикации зачастую имеют противоречивый характер. Это обстоятельство определяет необходимость поиска новых, более эффективных малоинвазивных методов хирургического лечения пациентов с патологией основания черепа.

**Материалы и методы**

Проведено комплексное клиническое обследование 20 пациентов с пер­вичной нейрохирургической патологией основания передней черепной ямки (ПЧЯ) и хиазмально-селлярной области (ХСО). Обследование пациентов ос­новывалось на комплексной оценке жалоб, анамнеза заболевания, данных общеклинического, неврологического, оториноларингологического, нейро- офтальмологического обследований, лабораторных и интроскопических ме­тодов исследования: магнитно-резонансной томографии (МРТ) или спираль­ной компьютерной томографии (СКТ) головы, церебральной ангиографии (ЦА). Всем пациентам для уточнения характера неврологических проявлений проводились неврологический осмотр, оториноларингологическое и ней- роофтальмологическое обследования. Основным методом диагностики при выявлении доброкачественных опухолей основания черепа являлась МРТ с контрастным усилением, выполнялась 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. Пациентам с ликворными фистулами и мозговой гры­жей выполнялась двухэнергетическая СКТ-цистернография методом цвет­ного картирования. ЦА выполнялась пациентам с сосудистой аномалией,большими доброкачественными гиперваскуляризироваными опухолями ос­нования черепа с целью последующей эмболизации сосудистой сети опухоли. Все пациенты были оперированы в нейрохирургических отделениях РНПЦ не­врологии и нейрохирургии в исходно удовлетворительном состоянии (по шкале комы Глазго - 15 баллов).

Был разработан перечень показаний для применения модифицирован­ных малоинвазивных доступов для транскраниальной эндоскопической ней­рохирургии основания ПЧЯ и ХСО (табл. 1).

Таблица 1

Перечень показаний и противопоказаний для применения модифицированных малоинвазивных доступов для транскраниальной эндоскопической нейрохирургии основания ПЧЯ и ХСО

|  |  |
| --- | --- |
| **Показания** | **Противопоказания** |
| Диагностированная нейрохирургическая патология (объемное образование, костный дефект, ликворная фистула, сосудистая аномалия), локализующаяся в основании черепа в пределах ПЧЯ или ХСО | Объемное образование основания черепа, распространяющееся за пределы ПЧЯ и ХСО |
| Гормональные нарушения при воздействии на ХСО | Высокий хирургический риск по­вреждения магистральных сосудов и черепных нервов головного мозга при вовлечении их в патологический процесс |
| Наличие компримирующего воздействия на мозговые структуры, черепные нервы или магистральные сосуды головного мозга | Экстракраниальное и интрацеребраль­ное распространение патологического процесса основания черепа |
| Расстройство зрения, нарушение полей зре­ния, обусловленные компрессией хиазмы и зрительных трактов | Нарушение ликворооттока и внутриче­репная гипертензия |
| Наличие в анамнезе субарахноидального кровоизлияния при сосудистой аномалии | Отек головного мозга |
|  | Гнойно-воспалительные осложнения |
|  | Отсутствие возможности интраопера­ционного люмбального дренирования ликвора |
|  | Злокачественные заболевания (Grade III-IV) |

Суть разработанного перечня заключается в том, что при наличии одно­го и более показаний позволяет проводить дифференцированный отбор пациентов для выполнения малоинвазивных эндоскопических операций при патологии основания ПЧЯ и ХСО. При наличии одного или более про­тивопоказаний риск развития интраоперационных осложнений возраста­ет и пациенту выполняется открытое микрохирургическое вмешательство. Это приведет к уменьшению риска развития послеоперационных осложне­ний и летальных исходов.

Была разработана регистрационная карта пациентов с патологией осно­вания ПЧЯ и ХСО, имеющих показания к оперативному лечению данных за­болеваний. Регистрационная карта включает: паспортные данные пациента, диагноз, сведения о медицинской карте, длительности его пребывания в ста­ционаре, сведения о заболевании, неврологическом статусе, данные выпол­ненных исследований, виды оперативных вмешательств, наличие послеопе­рационных осложнений, длительность послеоперационного лечения. Разра­ботанная регистрационная карта позволит систематизировать информацию об исследуемых пациентах и облегчить статистические расчеты.

Проведен тщательный анализ выполненных обследований 20 пациентов с первичной нейрохирургической патологией основания ПЧЯ и ХСО. Основ­ным методом диагностики при выявлении доброкачественных опухолей ос­нования черепа являлась МРТ с контрастным усилением, выполнялась всем пациентам с данной патологией. Пациентам с ликворными фистулами и мозго­вой грыжей выполнялась двухэнергетическая СКТ-цистернография методом цветного картирования. Выявлены 12 пациентов с менингиомами, 4 пациента с аденомами гипофиза, 3 пациента с ликворными фистулами основания чере­па, 1 пациент с мозговой грыжей. Проводилась оценка локализации и разме­ра опухоли, ликворной фистулы, мозговой грыжи, отношения к окружающим анатомическим структурам и связи с ними, вовлечения в процесс магистраль­ных сосудов (МС) и черепно-мозговых нервов (ЧМН), особенностей костной анатомии (индивидуальная лицевая анатомия, локализация и размеры лоб­ных пазух, пневматизация переднего наклоненного отростка (ПНО), глубина и ширина ольфакторной ямки). В зависимости от высоты и ширины лобной пазухи планируется проекция медиальной стенки доступа. Широкая лобная пазуха не позволяет избежать ее повреждения и ассоциирована с риском развития послеоперационной ликвореи, что требует тщательной ревизии медиального края доступа для исключения наличия дефекта лобной пазухи. В зависимости от глубины и ширины ольфакторной ямки планируется про­екция верхней стенки доступа. Большая глубина ольфакторной ямки мо­жет ограничить возможность подхода к матриксу опухоли или дефекту ПЧЯ и затрудняет манипуляции в этой зоне. При отсутствии персонификациив планировании доступа могут возникнуть интраоперационные проблемы из-за ограничения угла атаки и операционного обзора, что потребует рас­ширения доступа или резекции крыши орбиты. Повышенная пневматизация переднего наклоненного отростка повышает риск развития послеопераци­онной ликвореи при его повреждении интраоперационно. В зависимости от этого и от вовлечения ПНО в патологический процесс планируется проекция латеральной стенки доступа.

Учитывая вышеперечисленные факторы, был разработан алгоритм персо­нификации модифицированных малоинвазивных доступов (схема способов)

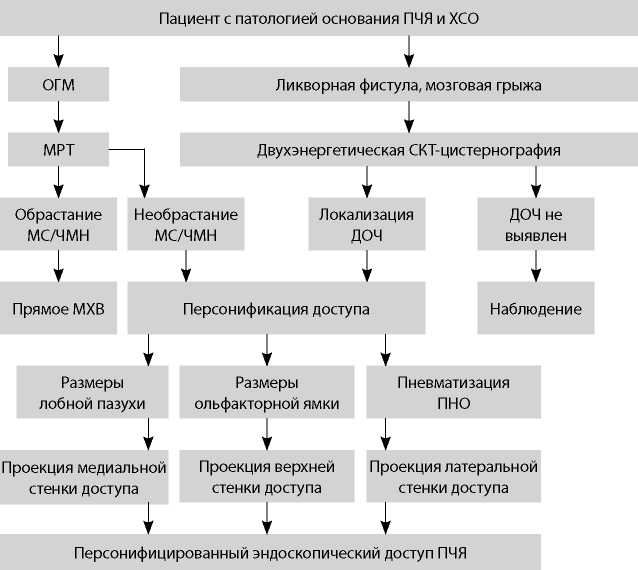


Рис. 1. Алгоритм персонификации модифицированных малоинвазивных доступов для транскраниальной эндоскопической нейрохирургии основания ПЧЯ и ХСО

для транскраниальной эндоскопической нейрохирургии основания ПЧЯ и ХСО, который включает:

* выполнение обследования в зависимости от патологии основания ПЧЯ и ХСО (МРТ или двухэнергетическая СКТ-цистернография);
* при вовлечении в патологический процесс МС или ЧМН и их обрастании выполняется обычное микрохирургическое вмешательство;
* если не выявлен дефект основания черепа (ДОЧ) при выполнении двух­энергетической СКТ-цистернографии, пациенту не показано оперативное лечение;
* в остальных случаях выполняется планирование персонифицированного модифицированного малоинвазивного доступа для транскраниальной эн­доскопической нейрохирургии;
* в зависимости от высоты и ширины лобной пазухи планируется проекция медиальной стенки доступа;
* в зависимости от глубины и ширины ольфакторной ямки планируется про­екция верхней стенки доступа;
* в зависимости от пневматизации ПНО планируется проекция латеральной стенки доступа.

**Результаты и обсуждение**

Транскраниальные микрохирургические вмешательства выполнялись с использованием операционных микроскопов Carl Zeiss, Leica (Германия) с си­стемами видеомониторинга и микрохирургического инструментария. Размер трепанационного окна при этом составлял около 5,0х6,0 см. Эндоскопические вмешательства выполнялись эндоскопическим оборудованием Karl 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.

Проведен анализ ближайших результатов хирургического лечения 25 па­циентов (основная группа) с клинически и интраскопически (МРТ, СКТ) диа­гностированной патологией основания ПЧЯ и ХСО, оперированных эндоско­пическим методом в исходно удовлетворительном состоянии. Была создана контрольная группа сравнения (36 пациентов). Группу контроля составили пациенты с клинически и интраскопически (МРТ, СКТ) диагностирован­ной патологией основания ПЧЯ и ХСО, оперированные транскраниальным микрохирургическим методом в исходно удовлетворительном состоянии. Всем пациентам выполнено первичное хирургическое вмешательство. Все оперативные вмешательства выполнялись под общим эндотрахеальным наркозом.

Создана база данных пациентов, оперированных с применением мо­дифицированных малоинвазивных доступов в ПЧЯ и ХСО, не содержащая охраняемой законом тайны, куда включены 25 пациентов. Женщины соста­вили 76% (19 пациентов), средний возраст - 53,6 года; мужчины составили 24% (6 пациентов), средний возраст - 41,3 года. В базе данных представ­лены: паспортные данные пациентов, пол, возраст, клинический диагноз, сведения о выполненном хирургическом вмешательстве, длительность нахождения в реанимационном отделении, результаты лечения, длитель­ность послеоперационного койко-дня, наличие осложнений, косметиче­ского дефекта.

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

Анализ результатов показал, что половина пациентов основной группы были оперированы по поводу новообразований основания ПЧЯ (11 менинги­ом и 1 краниофарингиома), 13 пациентов оперированы по поводу базальной ликвореи. Средний срок нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации составил 0,88±0,46 (x±1,96xSE) койко-дня, из них 4 па­циента после операции были госпитализированы в отделение нейрохирур­гии, и им не потребовалось нахождения в отделении интенсивной терапии и реанимации. Средний срок нахождения пациентов контрольной группы в от­делении интенсивной терапии и реанимации составил 2,62±0,82 (x±1,96xSE) койко-дня. При сравнении сроков нахождения в отделении интенсивной те­рапии и реанимации пациентов основной и контрольной групп выявлены до­стоверные различия (р*Х*2=0,001).

Средний послеоперационный койко-день составил 10,1±0,26 (x±1,96xSE). Это значительно меньше по сравнению со средним послеоперационным койко-днем после выполнения транскраниальных микрохирургических вме­шательств при аналогичной патологии - 14,4±0,48 койко-дня. При сравнении сроков послеоперационного стационарного лечения пациентов основной и контрольной групп выявлены достоверные различия (р*Х*2=0,001).

Из осложнений, которые развились у некоторых пациентов в раннем по­слеоперационном периоде, это судорожный приступ (1 пациент), купирован медикаментозно; субдуральная гидрома (1 пациент), опорожнена хирургиче­ски; обострение дивертикулита толстого кишечника (1 пациент), переведен на лечение в хирургическое отделение. Все пациенты, включенные в базу дан­ных, выписаны в удовлетворительном состоянии.

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

Выводы

Результат оперативного лечения в основном зависит от правильного вы­бора оптимального хирургического доступа, который подбирается индиви­дуально в зависимости от локализации опухоли. Доступ должен обеспечить хорошую визуализацию опухоли, возможность подхода к ней, минимальную травму мозга. Разработка нового малотравматичного метода хирургического лечения пациентов с патологией основания черепа с использованием алго­ритмов персонификации модифицированных малоинвазивных хирургиче­ских доступов позволяет повысить качество оказания специализированной помощи пациентам с нейрохирургической патологией основания черепа, улучшить результаты хирургического лечения, снизить сроки стационарного лечения, улучшить качество последующей реабилитации и ускорить их воз­вращение к привычному образу жизни.

**Литература**

1. 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.
2. Опухоли основания черепа. Атлас / Б. И. Долгушин, [и др.] ; под ред. Б. И. Долгушина. - М.: Практическая медицина, 2011. - 120 с.: ил.
3. Концепция key-hole хирургии аневризм / О. Н. Древаль [и др.] // Неврология и нейрохирургия Казахстана. - 2016. - № 2 (43). - С. 16-23.
4. 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.
5. Пискунов, В. С. Клиническая анатомия решетчатой кости и решетчатого лабиринта / В. С. Пискунов, И. С. Пискунов. - Курск, 2009. - 170 с.
6. 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.
7. 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.
8. Rigid, Variable-View Endoscope in Neurosurgery: First Intraoperative Experience / F. H. Ebner [et al.] // Surg Innov. - 2015. - Vol. 22. - P. 390-393.
9. Endoscopic assisted of neurosurgical pathology depth localization /

R. L. Kambiev [et al.] // Medical Science. - 2008. - Vol. 3, № 2. - P. 42-45.

1. Endoscopic skull base surgery / Hrayr K. Shahinian [et al.]. - Humana Press, 2008. - 193 р.
2. Lateral supraorbital approach as an alternative to the classical pterional approach / J. Hernesniemi [et al.] // Acta Neurochir (Wien). - 2005. - Vol. 94. - Р. 17-21.
3. Kim, E. H. Technique and outcome of endoscopy-assisted microscopic extended transsphenoidal surgery for suprasellar craniopharyngiomas / E. H. Kim, J. Y. Ahn, S. H. Kim // J Neurosurg. - 2011. - Vol. 114, № 5. - С. 1338-1349.
4. Reisch, R. 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.
5. 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.
6. Endoscopic-Assisted Resection of Intracranial Epidermoid Tumors / A. Tuchman [et al.] // World Neurosurg. - 2014. - Vol. 82. - P. 450-454.

УДК 616.714.1-089.874/.5-036

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

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

Lobanovskaya O., Sidorovich R., Vasilevich E., Rodich A., Terekhov V., Prasmytskiy O., Rakot G.

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

Анестезиологические подходы к проведению awake craniotomy

Anesthetic Approaches to Awake Craniotomy

Резюме

Работа посвящена анестезиологическим подходам при выполнении кра­ниотомии в сознании в нейрохирургической практике. Объектом исследо­вания явились пациенты с новообразованиями в функционально значимых зонах головного мозга и фармакорезистентной эпилепсией (n=30). Приме­нение интраоперационного картирования и дальнейшего пробуждения ней­рохирургических пациентов позволило обеспечить комфорт и безопасность пациентов, достичь необходимого уровня седации и избежать развития не­врологического дефицита.

**Ключевые слова:** краниотомия в сознании, хирургическое лечение, анесте­зиологические подходы.

Abstract

The work is devoted to anesthetic approaches for awake craniotomy in neurosurgical practice. The object of the study was patients with neoplasms in functionally significant areas of the brain and drug-resistant epilepsy (n=30). The use of intraoperative mapping and further awakening of neurosurgical patients made it possible to ensure the comfort and safety of patients, to achieve the required level of sedation, and to avoid the development of neurological deficits. **Keywords:** awake craniotomy, surgical treatment, anesthetic approaches.

Введение

Проблема безопасности выполнения хирургических манипуляций на структурах центральной нервной системы остается одной из ключевых в современной нейрохирургии. 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 задненижние отделы лобной и задневерхние отделы височной доли, участвующие в реализации речевых функций. На сегодняшний день одним из самых надежных методов опре­деления размера зоны резекции, расположенной вблизи функционально важных зон, прежде всего - речевых, является «краниотомия в сознании» (Yamamoto S., 2018; Guarracino I., 2020; Kulikov A., 2018) [3].

Методика нейрохирургического вмешательства и анестезиологического обеспечения, при которой предполагается во время удаления патологиче­ского очага из головного мозга пациента один или несколько эпизодов его пробуждения до уровня словесного контакта с ним, получила название кра­ниотомии в сознании (КС) (awake craniotomy) [3, 4, 9]. Термин awake craniotomy предложен в 1959 г. De Castro and Mundeleer как способ оптимизации нейро­хирургии резистентных форм эпилепсии.

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. Реже 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.

В последние годы в Республике Беларусь внедрен в клиническую практи­ку ряд пред- и интраоперационных вспомогательных методик, направленных на улучшение результатов оперативного лечения пациентов с эпилепсией, онкологической и сосудистой патологией головного мозга. Наиболее рас­пространенными методами, используемыми для определения объема и тех­ники выполнения нейрохирургического вмешательства в функционально значимых зонах головного мозга, а также прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений, являются функциональная магнитно-ре­зонансная томография (фМРТ) по уточнению локализации функционально значимых центров головного мозга, МРТ-трактография, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, интраоперационная навигация. Одна­ко эти методы по своей сути ненадежны по двум причинам. Во-первых, они не измеряют функциональность напрямую. Вместо этого фМРТ регистрирует небольшие региональные изменения. В зависимости от уровня оксигенации крови сигнал генерируется неоднородностями магнитного поля, которое воз­никает из-за изменений региональной концентрации дезоксигенированного гемоглобина в областях, вовлеченных в выполнение определенной когнитив­ной задачи (оксигемоглобин и дезоксигемоглобин имеют разные магнитные свойства) (Menon D.K., 2001) [4]. DTI не оценивает функцию, а вместо этого ото­бражает структуры белого вещества, которые считаются функциональными. Во-вторых, изменения в областях мозга, прилежащих к функционально значи­мым зонам, в результате отека или масс-эффекта могут снизить чувствитель­ность этих методов.

Несмотря на значительный прогресс в нейрохирургии и анестезиологии последних десятилетий, частота послеоперационных осложнений остается значительной, результаты лечения существенно различаются по клиникам, полное восстановление пациента после операции занимает довольно су­щественное время даже после амбулаторных вмешательств (Lassen K., 2005; Cohen M.E., 2009). При этом суммарные расходы на здравоохранение повыша­ются, несмотря на отсутствие существенного улучшения в показателях эффек­тивности системы в целом (Porter M.E., 2010). Эти факты стимулируют по всему миру поиски баланса между ограничением затрат на хирургическое лечение, определяемое в значительной степени периодом нахождения пациента в стационаре, особенно в отделениях интенсивной терапии, и безопасностью пациента.

Одним из самых успешных подходов к оптимизации существующей кли­нической практики стала концепция ускоренного послеоперационного вос­становления (в англоязычной литературе - Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)). Сутью данного подхода является основанный на принципах дока­зательной медицины тщательный анализ эффективности и безопасности различных факторов и методик, направленных на ускорение прохождения пациента через процедуру хирургического лечения (Francis N., 2012; Затева- хин И.И., 2015; Feldman L., 2015).

Безусловно, нейрохирургия является весьма специфической частью ме­дицины. Пациенты с такого рода патологией характеризуются целым рядом особенностей, к их безопасному ведению предъявляются особые требования. Несмотря на возрастающую популярность попыток внедрения протоколов ускоренного послеоперационного восстановления в клиническую практику в различных направлениях хирургии, работы, посвященные опыту использова­ния этой идеологии в нейрохирургии, по-прежнему редки (Bernstein M., 2001; Sheshadri V., 2018; Wang Y., 2018).

В Республике Беларусь заболеваемость нейроонкологической патологи­ей составляет 30,6 на 100 тыс. населения, при этом около 10% всех опухолей расположены в функционально значимых зонах головного мозга. Заболевае­мость эпилепсией составляет 230,6 на 100 тыс. населения, из них у около 20% пациентов отмечается фармакорезистентное течение. В 2017 г. в РНПЦ невро­логии и нейрохирургии была внедрена методика КС. За период 2017-2021 гг. с применением КС оперированы 30 пациентов с фармакорезистентной эпилеп­сией и нейроонкологической патологией.

Актуальными представляются поиск и обоснование эффективности ане­стезиологических подходов, обеспечивающих безопасное и быстрое после­операционное восстановление после проведенного нейрохирургического вмешательства в функционально значимых зонах головного мозга, хирургии эпилепсии и хирургии глубокой стимуляции мозга, которые создают условия для ранней активизации и реабилитации пациента.

**Цель исследования**

Изучить методы анестезиологического сопровождения нейрохирургиче­ских операций с интраоперационным пробуждением пациента, направленно­го на ускоренное послеоперационное восстановление.

**Материалы и методы**

Объектом исследования явились пациенты (n=30) с новообразованиями (глиомы низкой степени злокачественности, артериовенозные мальфор­мации, кавернозные ангиомы) в функционально значимых зонах головного мозга (n=21, 70%) и фармакорезистентной эпилепсией (n=9, 30%), находив­шиеся на обследовании и лечении в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии в период с 2017 по 2021 г. Распределение паци­ентов по полу: мужчин было 22 (73,3%), женщин - 8 (26,7%). Средний возраст оперированных пациентов составил 40,2 [30,2; 50,2] года. Средняя продолжи­тельность оперативного вмешательства составила 225±56,25 минуты. В по­давляющем большинстве случаев у пациентов сопутствующая патология не выявлялась или была не выражена. При оценке предоперационного статуса по ASA 25 пациентов (84%) были отнесены ко II классу, а 5 (16%) - к III классу, что связано с наличием инсулинозависимого сахарного диабета, хрониче­ской плохо контролируемой гипертонической и/или ишемической болезнью сердца.

Интра- и периоперационный мониторинг включал в себя ЭКГ, SpO2, арте­риальное давление (неинвазивным методом), кислотно-основное состояние, BIS-мониторинг, а также контролировался уровень гликемии и кортизола в сыворотке крови на различных этапах операции. Основой методики awake craniotomy являлась локорегионарная анестезия скальпа в сочетании с ин­фильтрационной анестезией линии разреза. Для индукции и поддержания анестезии использовались лекарственные средства (ЛС) пропофол (n=23) и дексмедетомидин (n=7) в виде постоянной управляемой внутривенной ин­фузии по протоколу мониторируемой седации без протекции дыхательных путей.

Электрофизиологическое картирование осуществлялось с участием вра­ча-анестезиолога, врача-нейрофизиолога и оперирующего нейрохирурга. 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 (n=23), дексмедетомидина (n=7) и дробное введение наркотических анальгетиков.

По окончании операции пациенты пробуждались и переводились для дальнейшего наблюдения в палату пробуждения.

Результаты и обсуждение

Интраоперационное картирование речевых зон головного мозга было успешно проведено во всех случаях (n=30, 100%). Среди пациентов, которым выполнялась хирургическая резекция патологического очага с интраопера­ционным пробуждением, 28 (93,3%) человек были выписаны из клиники с от­личным и хорошим исходами (улучшение либо отсутствие ухудшения невро­логического статуса). Однако у 2 пациентов (6,7%) в раннем послеопераци­онном периоде отмечались афатические нарушения: у 1 пациентки на фоне инфаркта косого лобного пучка развились стойкие афатические нарушения и судорожный синдром, у второго пациента - транзиторная ишемическая атака с развитием афатических нарушений. После проведения медикамен­тозной терапии клинические симптомы полностью регрессировали у обоих пациентов. Следует отметить, что на момент первичной госпитализации у всех рассматриваемых пациентов не было выраженного неврологического дефицита - только у части пациентов (n=3, 10%) отмечались небольшие на­рушения речи (не затрудняющие выполнения тестовых заданий по речевым функциям).

Осложнений (судороги, гипертония, угнетение дыхания, тошнота и рвота, отек мозга), характерных для данного способа анестезиологического пособия и описанных другими авторами, нами не наблюдалось.

**Выводы**

Применение методики awake craniotomy у пациентов с различного объ­ема образованиями в функционально значимых зонах головного мозга и фар­макорезистентной эпилепсией позволило обеспечить комфортный уровень медикаментозной седации пациентов, гемодинамическую стабильность и со­хранность дыхательной функции и избежать развития тяжелого неврологиче­ского дефицита.

Повышенная настороженность должна присутствовать при выборе ане­стезиологического подхода для пациентов с предоперационными речевыми нарушениями, особенно пожилого возраста.

**Литература**

1. Краниотомия в сознании: в поисках оптимальной седации / А. С. Куликов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - № 4. - С. 4-8.
2. Пенькова, И. А. 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.
3. Awake craniotomy: indications, benefits, and techniques / W. Adrian [et al.] // Colombian Journal of Anesthesiology: April-June. - 2018. - Vol. 46, iss. 2S. - P. 46-51.
4. Menon, D. K. Mapping the anatomy of unconsciousness - imaging anaesthetic action in the brain / D. K. Menon // Br J Anaesth. - 2001. - Vol. 86, iss. 5. - P. 607-610. doi: 10.1093/bja/86.5.607. PMID: 11575332.
5. Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas / L. Bello [et al.] // Neurosurgery. - 2007. - Vol. 60, iss. 1. - P. 67-80.
6. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast­enhancing tumors: a randomized controlled trial / P. W. Willems [et al.] // J Neurosurg. - 2006. - Vol. 104. - P. 360-368.
7. Contribution of intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways: a consecutive series of 115 patients operated on for a WHO grade II glioma in the left dominant hemisphere / H. Duffau [et al.] // J Neurosurg. - 2008. - Vol. 1.
8. Kulikov, A. Awake craniotomy under xenon anesthesia: first experience / A. Kulikov, A. Rylova, A. Lubnin // J Neurosurg Anesthesiol. - 2012. - Vol. 24, iss. 2. - P. 165-166.
9. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук / А. А. Потапов [и др.] // Вопросы нейрохирургии. - 2014. - № 5. - С. 66-77.

УДК 616-006.55+611.814.3:617-089-072.1

Акмырадов С.Т.1, Шанько Ю.Г.1, Журавлев В.А.2

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

Akmyradov S.1, Shanko Y.1, Zhurauliou V.2

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

Результаты лечения соматотропных аденом гипофиза

Results of Treatment of Somatotropic Pituitary Adenomas

Резюме

Соматотропные аденомы составляют 15-20% от общего количества гор­монально активных аденом гипофиза. Помимо акромегалии и гигантизма, эти опухоли вызывают глубокие метаболические нарушения. Их системное воз­действие приводит к увеличению коэффициента смертности в 1,32 по сравне­нию с общей популяцией населения. Транссфеноидальное эндоскопическое хирургическое удаление остается приоритетным методом лечения акромега­лии и обеспечивает эндокринологическую ремиссию до 72% пациентов. Всего в исследование были включены 169 пациентов за период с 2013 по 2019 г. Аде­номы были идентифицированы методом МРТ и распределены в соответствии с классификацией Knosp. Эффективность хирургического лечения имела пря­мую зависимость от класса Knosp (степени инвазии опухоли в кавернозный синус). Классы IIIA, IIIB и IV являются неблагоприятными для тотального удале­ния и достижения эндокринологической ремиссии. При неинвазивных сома­тотропиномах достигнут высокий уровень клинико-метаболической ремис­сии - 81,4% наблюдений. При инвазивных СТГ-продуцирующих аденомах по­слеоперационная клинико-метаболическая ремиссия была достигнута только у 35,3% пациентов, а тотальное удаление таких опухолей в 37,9% наблюдений не обеспечило эндокринологической ремиссии.

**Ключевые слова:** СТГ-продуцирующая аденома гипофиза, инвазия в кавер­нозный синус, транссфеноидальная мононостральная эндоскопическая хи­рургия, клинико-метаболическая ремиссия.

Abstract

Somatotropic adenomas account for 15-20% of the total number of hormonally active pituitary adenomas. Besides acromegaly and gigantism, these tumors cause profound metabolic disturbances. Their systemic exposure leads to an increase in the death rate of 1.32 compared to the general population. Transsphenoidal endoscopic surgical removal remains the priority treatment for acromegaly and ensures endocrinological remission in up to 72% of patients. A total of 169 patients were included in the study for the period from 2013 to 2019. Adenomas were identified by MRI and categorized according to the Knosp classification. The effectiveness of surgical treatment was directly dependent on the Knosp class (the degree of tumor invasion into the cavernous sinus). Classes IIIA, IIIB, and IV are unfavorable for total excision and endocrinological remission. With non-invasive somatotropinomas, a high level of clinical and metabolic remission was achieved - 81.4% of cases. With invasive STH-producing adenomas, postoperative clinical and metabolic remission was achieved only in 35.3% of patients, and total removal of such tumors in 37.9% of cases did not provide endocrinological remission.

**Keywords:** STH-producing pituitary adenoma, invasion of the cavernous sinus, transsphenoidal mononostral endoscopic surgery, clinical metabolic remission.

Введение

Аденомы гипофиза составляют до 15-18% всех первичных внутричереп­ных новообразований [6, 14, 19]. Выделяют гормонально активные и гормо­нально неактивные опухоли. Особую категорию из числа гормонально актив­ных аденом гипофиза составляют соматотропиномы, или аденомы гипофиза, продуцирующие гормон роста. Эти новообразования обусловливают раз­витие акромегалии и гигантизма, а также глубоких метаболических наруше­ний [1, 8, 17, 18]. Считается, что их системное воздействие увеличивает коэф­фициент смертности до 1,32 по сравнению с общей популяцией [7]. Высокий уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) при акромегалии также связан с повышенным риском развития некоторых видов рака [2, 9].

Основным методом лечения соматотропных аденом гипофиза является хирургический, который обеспечивает метаболическую ремиссию до 72% па­циентов [18]. Результаты хирургического лечения коррелируют с размерами новообразования: 87% успешных вмешательств при микроаденомах (до 10 мм в наибольшем измерении) и 66% - при макроаденомах [23]. Основным факто­ром, определяющим возможность радикального удаления опухоли, является ее инвазия в кавернозный синус [12, 20].

Медикаментозная и лучевая терапия обеспечивает метаболическую ремиссию в 42-60% наблюдений [17, 23, 20]. Консервативная терапия применяется в тех случаях, когда хирургическое лечение не может быть про­ведено или удаление опухоли не обеспечивает метаболическую ремиссию. Эффект от лучевой терапии может наступить через 2-3 года, оценивается в срок до 5 лет, причем у 85% пациентов он сопровождается гипопитуитариз­мом, развивающимся в отдаленном периоде, в сроках наблюдения 5-10 лет [1, 16, 24].

**Цель исследования**

Анализ результатов хирургического лечения соматотропин-продуцирую- щих (СТГ) аденом гипофиза различных размеров и степени инвазии в кавер­нозный синус.

**Материалы и методы**

За период с 2013 по 2019 г. в Республиканском научно-практическом цен­тре неврологии и нейрохирургии всего были прооперированы 843 пациента с первично выявленными аденомами гипофиза. В этом числе - 258 (30,6%) человек с гормонально активными опухолями, из них 169 пациентов с СТГ- продуцирующими аденомами гипофиза (65,5% от числа гормонально актив­ных аденом; 20,1% от общего числа).

В исследование включены 169 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет, опе­рированных первично по поводу СТГ-продуцирующих аденом гипофиза. Медиана (Me) возраста пациентов составила 50 [39; 57] лет. Из этого числа мужчин было 47 (27,8%), женщин - 122 (72,2%). Микроаденомы имели место

Таблица 1

Распределение пациентов по классификации E. Knosp (1993)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Возраст** | **Knosp 0** | **Knosp I** | **Knosp II** | **Knosp IIIA** | **Knosp IIIB** | **Knosp IV** | **Всего** |
| 18-30 лет | 0 | 2 | 7 | 2 | 4 | 2 | 17  (10,1%) |
| 31-40 лет | 1 | 3 | 15 | 7 | 5 | 0 | 31  (18,3%) |
| 41-50 лет | 6 | 5 | 11 | 9 | 6 | 0 | 37 (21,9%) |
| 51-60 лет | 5 | 7 | 30 | 7 | 3 | 2 | 54  (32,0%) |
| 61-70 лет | 4 | 4 | 16 | 3 | 1 | 0 | 28  (16,6%) |
| 71-80 лет | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 (1,2%) |
| Всего | 16 (9,4%) | 21  (12,4%) | 81  (47,9%) | 28  (16,6%) | 19  (11,2%) | 4  (2,4%) | 169 (100%) |

Таблица 2

Клинические проявления СТГ-продуцирующих аденом гипофиза

|  |  |
| --- | --- |
| **Клинические проявления** | **Количество пациентов - 169 (100%)** |
| Головная боль | 117 (69,2%) |
| Парестезии | 93 (55,0%) |
| Туннельные синдромы периферических нервов (карпального или кубитального канала) | 51 (30,2%) |
| Снижение остроты зрения | 48 (28,4%) |
| Нарушение полей зрения | 52 (30,8%) |
| Глазодвигательные нарушения | 11 (6,5%) |
| Сахарный диабет и НТГ | 70 (41,2%) |
| Узловой/многоузловой зоб | 86 (50,9%) |
| Остеопороз/остеопения | 36 (21,3%) |
| Гиперпролактинемия | 52 (30,8%) |
| Нарушение менструального цикла (у женщин репродук­тивного возраста) | 29 (17,2%) |
| Нарушение либидо и потенции у мужчин | 23 (13,6%) |
| Пангипопитуитаризм до операции | 12 (7,1%) |
| Гипокортицизм до операции | 16 (9,5%) |
| Несахарный диабет до операции | 6 (3,6%) |

у 37 (21,9%) человек, макроаденомы - у 132 (78,1%). В практической работе нами использовалась классификация Knosp [13] по степени инвазии аденомы в кавернозный синус (табл. 1). Классы 0, I и II определены как неинвазивные опухоли (118 (69,8%) чел.), а классы IIIA, IIIB и IV - как инвазивные опухоли (51 (30,2%) чел.). Наиболее многочисленным был класс Knosp II - 81 (47,9%) пациент.

Дооперационные клинические проявления у 169 пациентов представле­ны в табл. 2.

Акромегалия как основное проявление заболевания отмечена у всех 169 обследованных. Наиболее частым проявлением заболевания была го­ловная боль - 117 (69,2%) пациентов. Признаки поражения периферических нервов в форме парестезий отмечались у 93 (55,0%) человек, в форме тун­нельных нейропатий - у 51 (30,2%). У 48 (28,4%) была снижена острота зрения, у 52 (30,8%) - нарушены поля зрения, у 11 (6,5%) имели место глазодвигатель­ные расстройства. Более чем у половины отмечались различные эндокрино­логические симптомы.

Уровни СТГ и ИФР-1 в сыворотке крови у всех 169 пациентов были выше нормальных референсных значений, соответствующих возрасту и полу.

Контрольное исследование проводилось через 1 и 6 месяцев после операции. Диагноз во всех случаях был верифицирован методом МРТ с внутривенным усилением. Контрольная МРТ для оценки радикальности удаления опухоли проводилась через 3 и 12 месяцев после операции.

Все пациенты были оперированы эндоскопическим транссфеноидальным мононостральным методом с использованием эндоскопического оборудо­вания Karl Storz (Германия) с системами видеомониторинга и видеозаписи. Тотальное удаление определялось как полное удаление опухоли, подтверж­денное хирургом интраоперационно, и отсутствие признаков остаточной

Таблица 3

Результаты хирургии СТГ-продуцирующих аденом гипофиза

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Возраст** | **Knosp 0** | **Knosp I** | **Knosp II** | **Knosp IIIA** | **Knosp IIIB** | **Knosp IV** | **Всего** |
| Всего па­циентов | 16 (9,4%) | 21 (7,1%) | 81  (47,9%) | 28  (16,6%) | 19  (11,2%) | 4  (2,4%) | 169 (100%) |
| Тотальное удаление | 16  (100%) | 21  (100%) | 54  (66,7%) | 22 (78,6%) | 7 (36,8%) | 0 | 120  (71,0%) |
| Субто­тальное удаление | 0 | 0 | 27  (33,3%) | 6 (21,4%) | 12  (63,2%) | 4 (100%) | 49 (29,0%) |
| Ремиссия | 16  (100%) | 21  (100%) | 59 (72,8%) | 17  (60,7%) | 1  (5,3%) | 0 | 114  (67,5%) |
| Нет ре­миссии | 0 | 0 | 22 (27,2%) | 11  (39,3%) | 18  (94,7%) | 4 (100%) | 55 (32,5%) |

Таблица 4

Осложнения в хирургии СТГ-продуцирующих аденом гипофиза

|  |  |
| --- | --- |
| **Послеоперационные осложнения** | **Количество** |
| Транзиторный синдром полидипсии-полиурии и водно-электролит­ные нарушения | 15 (8,8%) |
| Пангипопитуитаризм | 10 (5,9%) |
| Гипокортицизм | 20 (11,8%) |
| Несахарный диабет | 7 (4,1%) |
| Послеоперационная ликворея | 12 (7,1%) |
| Послеоперационное кровотечение | 11 (6,5%) |
| Менингит | 6 (3,6%) |

опухоли на послеоперационной контрольной МРТ c внутривенным контра­стированием. Субтотальное удаление определялось как наличие остаточной опухоли, подтвержденное хирургом интраоперационно и верифицированное при контрольной МРТ с контрастированием.

Эффективность хирургического вмешательства определялась достижени­ем клинико-метаболической ремиссии - нормализацией уровней СТГ и ИФР-1 в сыворотке крови через 1 и 6 месяцев после операции.

**Результаты**

В группах Knosp 0 и Knosp I все аденомы были удалены тотально - 16 и 21 (100,0%) соответственно. Эти новообразования относились к кате­гории микроаденом, и их хирургия не вызывала каких-либо трудностей. В группе Knosp II тотально опухоли были удалены у 54 (66,7%) пациентов, суб­тотально - у 27 (33,3%). В группе Knosp IIIA в основном аденомы были удалены тотально - у 22 (78,6%) пациентов, у 6 (21,4%) - субтотально. В группе Knosp IIIB в основном аденомы были удалены субтотально - у 12 (63,2%) пациентов, у 7 (36,8%) - тотально.

В группе Knosp IV все 4 (100,0%) новообразования были удалены субто­тально, клинико-метаболическая ремиссия не наступила ни в одном наблю­дении.

В хирургии СТГ-продуцирующих аденом гипофиза летальных исходов не было, но отмечены некоторые осложнения. В ходе удаления новообразова­ния интраоперационная ликворея отмечена в 55 (32,5%) наблюдениях. Она не трактуется как осложнение, но требует выполнения определенных манипуля­ций по закрытию ликворного свища. Наиболее часто встречались эндокрин­ные расстройства в форме гипокортицизма - 20 (11,8%) случаев, транзитор- ного синдрома полидипсии-полиурии с водно-электролитными нарушениями (в виде гипо- или гипернатриемии) - 15 (8,8%) случаев. Реже пангипопитуита­ризм - 10 (5,9%) случаев, несахарный диабет - 7 (4,1%). Коррекция этих нару­шений проводилась медикаментозно.

К числу хирургических осложнений мы отнесли послеоперационную лик­ворею - 12 (7,1%) случаев, связанный с ней послеоперационный менингит - 6 (3,6%) и послеоперационное носовое кровотечение - 11 (6,5%). Послеопера­ционная ликворея потребовала проведения повторного хирургического вме­шательства по закрытию ликворной фистулы, а кровотечение - повторного вмешательства для его остановки.

После операции у всех 37 (21,9%) пациентов групп Knosp 0 и Knosp I на­ступила клинико-метаболическая ремиссия. В группе Knosp II клинико-мета­болическая ремиссия наступила у всех пациентов после тотального удаления и у 5 (6,1%) - после субтотального. Ремиссия не была достигнута у 22 (27,2%) оперированных, которым произведено субтотальное удаление аденомы.

В группе Knosp IIIA ремиссия была достигнута у 17 (60,7%) пациентов после то­тального удаления новообразования. В 6 (21,4%) наблюдениях субтотального удаления аденомы и в 5 (17,9%) тотального ремиссия не достигнута. В группе Knosp IIIB клинико-метаболическая ремиссия была только у 1 (5,3%) пациента после тотального удаления опухоли, а в группе Knosp IV клинико-метаболиче­ская ремиссия не наступила ни в одном из 4 (100,0%) наблюдений.

В группе неинвазивных аденом гипофиза тотальное удаление опухоли осуществлено у 91 (77,1%) пациента, а клинико-метаболическая ремиссия до­стигнута у 96 (81,4%). В группе инвазивных аденом гипофиза 29 (56,9%) опу­холей удалено тотально, клинико-метаболическая ремиссия была достигнута у 18 (35,3%) оперированных. Всего тотальное удаление СТГ-продуцирующих аденом гипофиза проведено 120 (71,0%) пациентам, клинико-метаболическая ремиссия достигнута у 114 (67,5%).

55 пациентов, у которых ремиссия не была достигнута, в послеоперацион­ном периоде получали медикаментозное лечение аналогами соматостатина. У 12 (21,8%) из них удалось добиться ремиссии. 23 (41,8%) пациентам, помимо хирургического лечения и медикаментозной терапии, была проведена стерео­таксическая радиохирургия на аппарате гамма-нож (Lexell Gamma-Knife). У 12 (21,8%) из них также удалось добиться ремиссии. В целом клинико-мета­болическая ремиссия достигнута у 138 (81,7%) обследованных.

**Обсуждение**

Акромегалия - редкое хроническое заболевание, вызванное чрезмерной выработкой гормона роста опухолью гипофиза. Несмотря на то что она при­водит к характерным изменениям внешности и развитию многочисленных системных осложнений, ее диагностика нередко запаздывает. Считается, что нелеченая акромегалия сокращает продолжительность жизни примерно на 10 лет. Риск преждевременной смерти у пациентов с активной акромегалией в два раза выше, чем у других людей в популяции. Сердечно-сосудистые ос­ложнения (60%), респираторные осложнения (25%) и новообразования (15%) являются наиболее частыми причинами смерти. Секреция СТГ менее 2,5 мкг/л и нормализация секреции ИФР-1 после проведенного лечения восстанавли­вают нормальную продолжительность жизни [3, 4, 5, 7, 11].

По данным литературы, ремиссия после хирургического лечения сомато­тропных аденом гипофиза составляет от 42 до 72%. При этом хирургический метод является методом выбора в лечении соматотропином [6, 19]. Эффек­тивность хирургического лечения напрямую коррелирует со степенью ин­вазии опухоли в кавернозный синус, которая отражается в классификации Knosp [13]. Аденомы классов IIIA, IIIB и IV по Knosp, характеризующиеся инва­зией в кавернозный синус, являются неблагоприятными для радикального хи­рургического удаления и имеют неблагоприятный прогноз [1, 4, 25].

В нашем исследовании неинвазивные соматотропиномы были удале­ны тотально в 77,1% наблюдений, клинико-метаболическая ремиссия по­сле хирургического лечения достигнута в 81,4% случаев. Инвазивные СТГ- продуцирующие аденомы гипофиза были удалены тотально в 56,9% наблю­дений, а послеоперационная клинико-метаболическая ремиссия была до­стигнута только у 35,3% пациентов. В 11 (37,9%) из 29 наблюдений тотальное удаление инвазивных соматотропином (по интраоперационным наблюдени­ям и по данным контрольной МРТ) не обеспечило клинико-метаболическую ремиссию.

Некоторые хирурги считают нецелесообразным стремление к радикаль­ности при инвазивных соматотропиномах, поскольку в таких ситуациях риски агрессивного иссечения перекрывают преимущества [10, 21, 22]. Мы считаем, что степень радикальности хирургического вмешательства должна опреде­ляться индивидуально с учетом не только степени инвазивности аденомы, но и ряда других факторов, таких как анатомические особенности селлярной об­ласти, морфологические особенности новообразования и т. п.

В комплексе с интраоперационными результатами и данными послеопе­рационной МРТ мы нашли уровень ИФР-1 в послеоперационном периоде ре­шающим для определения адекватной стратегии лечения.

**Заключение**

Ранняя диагностика СТГ-продуцирующих аденом гипофиза до того, как они приобретут инвазивный характер, является фактором, определяющим успешность хирургического лечения и достижения клинико-метаболической ремиссии. При выявлении соматических признаков акромегалии в эндокри­нологических диспансерах необходимо проводить скрининговый анализ кро­ви на содержание ИФР-1. Диагностика соматотропином осуществляется мето­дом МРТ. При установлении показаний для хирургического лечения сомато­тропной аденомы гипофиза пациенты должны быть направлены в нейрохи­рургические центры, специализирующиеся на данном виде оперативных вме­шательств, после фармакологической подготовки аналогами соматостатина (при наличии соответствующих показаний). Транссфеноидальное эндоскопи­ческое хирургическое вмешательство при неинвазивных соматотропиномах обеспечивает высокий уровень клинико-метаболической ремиссии (81,4% наблюдений в нашем исследовании). При инвазивных СТГ-продуцирующих аденомах гипофиза послеоперационная клинико-метаболическая ремиссия была достигнута только у 35,3% пациентов, а тотальное удаление таких опухо­лей в 37,9% наблюдений не обеспечило клинико-метаболическую ремиссию.

Пациенты, у которых имеются противопоказания к хирургическому лече­нию, а также те, кто не смог добиться клинико-метаболической компенсации акромегалии с помощью операции, должны получать хроническое лечение аналогами соматостатина длительного действия. Назначение лучевых мето­дов лечения (радиотерапии или радиохирургии) должно рассматриваться как метод второй линии при безуспешности проведенной операции либо при вы­явленных противопоказаниях к хирургии. В каждом случае, помимо оценки эффективности лечения, необходимо отслеживать течение осложнений акро­мегалии и активно их компенсировать.

**Литература**

1. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы / Ж. Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2020. - Т. 66, № 1. - С. 93-103.
2. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities / A. Abreu [et al.] // Pituitary. - 2016. - Vol. 19, iss. 4. - P. 448-457.
3. Boguszewski, C. L. Management of endocrine disease: acromegaly and cancer: an old debate revisited / C. L. Boguszewski, J. Ayuk // European Journal of Endocrinology. - 2016. - Vol. 175. - P. R147-R156. doi: 10.1530/EJE-16-0178.
4. The multimodal management of GH-secreting pituitary adenomas: predictive factors, strategies and outcomes / A. Buliman [et al.] // J Med Life. - 2016. - Vol. 9, iss. 2. - P. 187-192.
5. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management / A. Colao [et al.] // Endocrine Reviews. - 2004. - Vol. 25. **-** P. 102­152. doi: 10.1210/er.2002-0022.
6. Nature Reviews Disease Primers / A. Colao [et al.] // Acromegaly. - 2019. - Vol. 5, iss. 20.
7. Mortality in acromegaly: a metaanalysis / O. M. Dekkers [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2008. - Vol. 93. - P. 61-67. doi: 10.1210/jc.2007-1191.
8. Georgia, N. Endocrinology: Adult and Pediatric : in 2 vol. / N. Georgia, K. Niki. - Philadelphia: Elsevier, 2016. - P. 188-208.
9. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of patients with acromegaly / Z. Hamurcu [et al.] // Metabolism. - 2011. - Vol. 60, iss. 11. - P. 1620-1626.
10. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas / C. P. Hofstetter [et al.] // Neurosurg Focus. - 2011. - Vol. 30, iss. 4. - P. E10.
11. Holdaway, I. M. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly / I. M. Holdaway, M. J. Bolland, G. D. Gamble // European Journal of Endocrinology. - 2008. - Vol. 159. - P. 89-95. doi: 10.1530/ EJE-08-0267.
12. Roh, T. H., Park, H. H., Moon, J. H., Hong, J. B., Kim, S. H. Direct suture technique of normal gland edge on the incised dura margin to repair the intraoperative cerebrospinal fluid leakage from the arachnoid recess during transsphenoidal pituitary tumor surgery / E. H. Kim [et al.] // Neurosurgery. - 2015. - Vol. 11, iss. 2. - P. 26-31.
13. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings / E. Knosp [et al.] // Neurosurg. - 1993. - Vol. 33, iss. 4. - P. 610-617. doi: 10.1097/00006123­199310000-00008.
14. Epidemiology of acromegaly: review of population studies / A. Lavrentaki [et al.] // Pituitary. - 2017. - Vol. 20. - P. 4-9.
15. Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma / R. R. Lonser [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2010. - Vol. 95, iss. 9. - P. 4192-4196.
16. Can treatment with somatostatin analogs replace neurosurgery? / M. Lorenzo- Solar [et al.] // J Endocrinol Invest. - 2005. - Vol. 28. - P. 48-52.
17. Mehta, G. U. Management of hormone-secreting pituitary adenomas / G. U. Mehta, R. R. Lonser // Neurooncol. - 2017. - Vol. 19, iss. 6. - P. 762-773.
18. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update / S. Melmed [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2009. - Vol. 94, iss. 5. - P. 1509-1517.
19. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes / S. Melmed [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. - 2018. - Vol. 14. - P. 552-561.
20. Moon, J. H. Snare technique for the remodeling of the redundant arachnoid pouch to prevent cerebrospinal fluid rhinorrhea and hematoma collection during transsphenoidal surgery for suprasellar-extended pituitary tumors / J. H. Moon, E. H. Kim, S. H. Kim // J Neurosurg. - 2016. - Vol. 125, iss. 6. - P. 1443-1450.
21. Sherlock, M. Medical therapy in acromegaly / M. Sherlock, C. Woods, M. C. Sheppard // Nat Rev Endocrinol. - 2011. - Vol. 7, iss. 5. - P. 291-300.
22. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission / S. S. Shin [et al.] // Pituitary. - 2013. - Vol. 16, iss. 4. - P. 435-444.
23. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission / R. M. Starke [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2013. - Vol. 98, iss. 8. - P. 3190­3198.
24. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY / A. J. van der Lely [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2012. - Vol. 97, iss. 5. - P. 1589-1597.
25. Outcomes of Transsphenoidal Surgery in Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas / O. Voznyak [et al.] // Indian Journal of Neurosurgery. - 2021. - Vol. 10, No.1. - P. 61-64.

УДК 616.718.1-089.84

Мазуренко А.Н.1, Мурзич А.Э.1, Гурко В.Н.2, Бабкин А.В.1, Сацкевич Д.Г.1, Свечников И.В.1, Кноте А.О.1, Матюшова Т.А.1

1. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь
2. 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Mazurenko A.1, Murzich A.1, Gurko V.2, Babkin A.1, Satzkevich D.1, Svechnikov I.1, Knote A.1, Matyushova T.1

1. Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Belarus
2. 6thCity Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Пояснично-тазовая стабилизация

Lumbo-Pelvic Stabilization

**Резюме**

Фиксация пояснично-тазовыми винтами - метод выбора при хирургиче­ской замене дефектов пояснично-крестцового перехода. Для этого Республи­канский научно-практический центр травматологии и ортопедии совместно с компанией «Медбиотех» создал комбинированный универсальный фикса­тор. Результаты хирургического лечения 10 пациентов, у которых применялся фиксатор с подвздошными винтами, были положительными у большинства из них. Пациенты были активированы через 5-10 дней после операции, в тече­ние первого месяца полностью восстановилась способность к самообслужи­ванию. В течение 6-12 месяцев после операции в области костной пластики наблюдалось образование костного сращения.

**Ключевые слова:** пояснично-тазовая стабилизация, подвздошные винты.

**Abstract**

Lumbar-pelvic screw fixation is the method of choice for surgical replacement of lumbosacral junction defects. For this purpose, the Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, in cooperation with Medbiotech, has created a combined universal fixator. A study of the results of surgical treatment of 10 patients in whom the fixator with the use of iliac screws was used showed positive results in the majority of patients. Patients were activated within 5-10 days after the operation, during the first month, the ability to self-service was fully restored. Within 6-12 months after the operation, the formation of bone fusion was observed in the area of bone grafting.

**Keywords:** lumbosacral stabilization, iliac screw.

Введение

Одной из актуальных проблем в хирургии позвоночника является фик­сация таза при заболеваниях и повреждениях пояснично-крестцового пере­хода. В первую очередь такая необходимость возникает при нейрогенных деформациях позвоночника. Методика Galveston, при которой фиксирующий стержень в дистальных отделах устанавливается в подвздошные кости, стала наиболее распространенной. Методика имеет ряд недостатков и технически тяжело выполнима. Вследствие этого были предложены и другие методы ста­билизации пояснично-крестцового перехода с применением стержней, крюч­ков, винтов, специальных блоков, объединяющих разные конструкции. В по­следнее десятилетие среди различных методик стабилизации грудного, пояс­ничного отделов позвоночника и имплантируемых фиксаторов предпочтение отдается транспедикулярным конструкциям, обеспечивающим полноценную интраоперационную коррекцию деформации, прочную стабилизацию на пе­риод сращения [1, 2]. Эти же конструкции успешно применяются для фикса­ции костей таза, крестца, пояснично-крестцового отдела позвоночника [4, 6].

Учитывая успехи транспедикулярной фиксации, для стабилизации пояс­нично-крестцового перехода были разработаны различные методы с приме­нением винтов. Среди винтовых конструкций: крестцовые винты для уровней S1 и S2, устанавливаемые под разными углами; трансартикулярные (устанав­ливаемые через крестцово-подвздошный сустав) винты; подвздошные винты. Проблема «прикрепления» позвоночника к крестцу и тазу при травме каза­лась не столь значимой на фоне широкого использования при деформациях позвоночника. В ряде случаев это были переломы крестца, разрывы крестцо­во-подвздошных сочленений [5, 7, 8].

Повреждения пояснично-крестцового отдела позвоночника, переломы таза, происходящие вследствие воздействия сил высокой энергии, являются серьезной проблемой. Это связано с тяжестью самой травмы, наличием соче­танных повреждений, объясняемым растущим количеством дорожно-транс­портных происшествий и воздействием больших механизмов. Наблюдается рост данного вида повреждений по мере урбанизации и механизации произ­водства. Поэтому своевременное адекватное оказание специализированной медицинской помощи должно включать коррекцию значительных анатоми­ческих нарушений тазового кольца. На сегодняшний день остеосинтез слож­ных повреждений пояснично-крестцового отдела позвоночника, переломов костей таза становится прогнозируемым, управляемым методом лечения.

Применение современных методик направлено на оптимизацию сроков кост­ного сращения и максимально быстрое восстановление функции.

Особое место в хирургии позвоночника и костей таза занимает замещение дефектов после удаления опухолей. Увеличение возможностей анестезиоло­гического обеспечения позволяет выполнять органосохраняющие операции при поражениях поясничного отдела позвоночника, крестца и крестцово-под­вздошного сочленения. Опухоли костей таза - относительно редко встречаю­щаяся локализация опухолей костной ткани. Однако лечение опухолей костей таза остается одной из сложных и малоизученных проблем клинической он­кологии в связи с анатомо-топографическими особенностями и трудностями ранней диагностики. Как правило, большинство пациентов с опухолевыми поражениями костей таза поступают в специализированные учреждения, когда опухоль достигает значительных размеров, что усложняет или даже делает невозможным радикальное вмешательство. Нарушение непрерывно­сти тазового кольца требует реконструктивных вмешательств во избежание инвалидизации пациента. В 50-80-е годы пациентам с большими опухолями костей таза выполняли межподвздошно-брюшное вычленение. В последние годы с совершенствованием хирургической техники, созданием методик ре­конструктивных вмешательств увеличилось количество сохранных операций.

Несмотря на существующие в зарубежной литературе публикации по ле­чению различных видов повреждений и заболеваний костей таза, остаются спорные вопросы выбора внутренних погружных фиксаторов. Кроме этого, предлагаемые различными зарубежными компаниями фиксаторы для остео­синтеза достаточно дорогие, что в сложившихся экономических условиях придает социальный аспект проблеме в республике.

На сегодняшний день оперативные методики лечения повреждений выше­указанной зоны по различным причинам не имеют достаточно широкого рас­пространения, отсутствуют стабильные прогнозируемые результаты. Остает­ся достаточно высокий процент раннего развития застарелых деформаций тазового кольца, инвалидизирующих пациентов и требующих повторных вме­шательств.

Основные требования, предъявляемые к современным технологиям ме- таллоостеосинтеза различных отделов позвоночника, костей таза и конструк­циям для их осуществления: возможность выполнения интраоперационной многоплоскостной репозиции и коррекции с целью устранения деформации и восстановления анатомических взаимоотношений в пораженных сегментах. Также необходимыми являются стабилизация только поврежденного отдела или смежных сегментов, прочная фиксация с целью оптимизации остеорепа- ративного процесса, раннего восстановления опороспособности позвоноч­ника для активизации и вертикализации пациентов в послеоперационном периоде, проведение полноценной реабилитации и предупреждения вто­ричных гипостатических осложнений, минимальное использование внешней иммобилизации с целью исключения или снижения ограничений качества жизни. Немаловажной является возможность проведения после операции магнитно-резонансной томографии для оценки состояния позвоночного ка­нала и спинного мозга, выбора тактики дальнейшего лечения.

В настоящее время в мировой практике наблюдается тенденция к стандар­тизации имплантируемых конструкций, минимизации фиксирующих узлов, позволяющих уменьшить операционную инвазию.

Несмотря на расширение использования методики, остается высоким уро­вень осложнений винтовой фиксации. Проблемы носят самый разнообразный характер. Ошибки могут встречаться на всех этапах хирургического лечения: при планировании, в процессе самой операции во время установки винтов, монтажа конструкции, в послеоперационном периоде. Однако, несмотря на огромный интерес к фиксации позвоночника и таза, большое количество предлагаемых конструкций, в отечественных периодических изданиях рабо­ты о позвоночно-тазовой фиксации единичны. Прикладные вопросы установ­ки фиксатора практически не отражены в русскоязычной литературе. Учиты­вая то, что методика представляется востребованной среди нейрохирургов и травматологов-ортопедов областных клиник страны, мы считаем целесо­образным осветить основные особенности, касающиеся непосредственно техники установки подвздошных винтов и компоновки фиксатора.



Рис. 1. Общий вид комбинированного фиксатора

В РНПЦ травматологии и ортопедии совместно с компанией «Медбиотех» усовершенствован комбинированный транспедикулярный фиксатор. По ме­дицинским параметрам созданный комбинированный универсальный фик­сатор обеспечивает вне зависимости от локализации и распространенности поражения возможность проведения интраоперационной многоплоскостной репозиции с последующей прочной стабилизацией различных отделов позво­ночника, костей таза. Конструкция изготовлена из инертных, биосовместимых и диамагнитных титановых сплавов ВТ1-0 или ВТ-6, разрешенных к примене­нию в имплантологии.

**Элементы фиксатора.** По техническому решению универсальный фик­сатор для стабилизации пояснично-крестцового перехода представлен ком­плектующими деталями, подразделяющимися на следующие группы (рис. 1): моноаксиальные шурупы, моноаксиальные канюлированные шурупы, поли- аксиальные шурупы, полиаксиальные канюлированные шурупы, винты кор­тикальные канюлированные, винты спонгиозные канюлированные, штанги, узлы переходные.

Комбинированный усовершенствованный фиксатор позвоночника пред­назначен для задней фиксации пояснично-крестцового отдела позвоночника. При малоинвазивном остеосинтезе комбинированный фиксатор в различной комбинации может использоваться для фиксации костей тазового кольца - как между собой, так и для соединения с позвоночным столбом. Использова­ние таких систем является альтернативой известным методикам, а в некото­рых случаях служит методом выбора.

**Материалы и методы**

Проведено изучение результатов хирургического лечения 10 пациентов, оперированных в РНПЦ травматологии и ортопедии, у которых использова­лись оперативные методики с применением ТПФ и подвздошных винтов. Сре­ди них 4 - мужского пола, 6 - женского, возраст - от 21 до 47 лет, в среднем 32 года. У пациентов имелась различная клиника - болевые, корешковые синдромы и парезы нижних конечностей. Выполнено 5 операций с использо­ванием спинальных фиксаторов при повреждениях костей таза, в том числе крестца (рис. 3). В 3 случаях системы применены для стабилизации позвоноч­ника, крестца и подвздошной кости при диспластических спондилолистезах III и IV степеней (рис. 4). Одна операция выполнена по поводу туберкулезного спондилита L5-S1, то есть в случае, когда не было возможности установить винты фиксатора дистальнее зоны поражения никуда, кроме подвздошных костей. Еще в одном случае позвоночно-тазовая стабилизация потребовалась после удаления L5 позвонка по поводу хордомы (рис. 5).

Подвздошные винты при фиксации позвоночника, крестца и таза при­меняли при необходимости восстановления опороспособности этой зоны в случае нестабильных переломов таза, тяжелых деформаций пояснично-крест­цового отдела и разрушения пояснично-крестцового перехода в результате опухоли или воспаления.

У 6 пациентов выполнены декомпрессивные вмешательства. Уровень де­компрессии определялся клинически, рентгенологически и на основе элек­трофизиологического обследования. Выполнялась декомпрессия корешков спинного мозга в 3 случаях на уровне L5, еще в 3 случаях выполнялись деком­прессия, радикулолиз на уровне крестца при его повреждениях.

Хирургическая технология предусматривала предоперационное плани­рование с определением параметров используемых винтов (поперечный диа­метр и длина) и выбором наиболее оптимального варианта установки фикса­тора в зависимости от имеющейся патологии. Использовались конструкции компании «Медбиотех» с винтами диаметром 6-7-8 мм. Винты в поясничном отделе позвоночника устанавливались по конвергентной монокортикальной методике с учетом индивидуальных анатомических особенностей. Использо­вался интраоперационный рентгеновский контроль или контроль с помощью электронно-оптического преобразователя. Производилась фиксация одного или двух позвоночных двигательных сегментов, соответственно, устанавли­валось 2-4 винта. Все операции сопровождались осуществлением артродеза

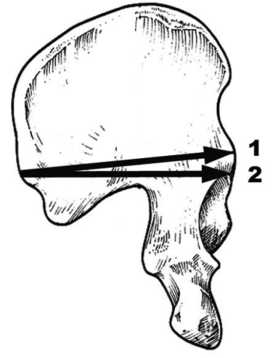


Рис. 2. Схематическое изображение траектории установки винтов в подвздошной кости (пояснение в тексте)

ауто- или аллокостью с укладкой трансплантатов на дуги, суставные и попе­речные отростки позвонков, крестца. Использовались костные фрагменты из элементов заднего опорного комплекса.

**Установка винта в подвздошную кость.** Точкой входа винта является задневерхняя подвздошная кость. Перед подготовкой отверстия удаляется кортикальный слой: для этого используются костные кусачки. Целесообраз­но подготовить выемку в костной ткани размером несколько больше фикси­рующей головки винта. Это необходимо для адаптации металлоконструкции в мягких тканях и качественного укрытия кожных покровов. Образующаяся костная ткань служит в последующем для осуществления спондилодеза. От­верстие может подготавливаться различными методами. Вначале можно уста­новить спицу Киршнера и выполнить рентгеновский контроль. Затем по спице провести канюлированный винт. В соответствии с рекомендациями большин­ства авторов отверстие подготавливается с помощью шила или зонда. При не­обходимости метчиком диаметра меньшим винта на 1 мм выполняется резьба. Пуговчатым зондом проверяется целостность стенок костного канала. Затем устанавливается подвздошный винт. Применяются винты диаметром от 7 до 10 мм, соответственно имеющимся анатомическим возможностям. Мы ис­пользовали винты диаметром 7 и 8 мм. В целом рекомендуется использование винтов максимального диаметра для обеспечения более прочной фиксации. Выбор оптимального диаметра устанавливаемого винта лучше всего произво­дить на основе данных предоперационного КТ-сканирования и определения

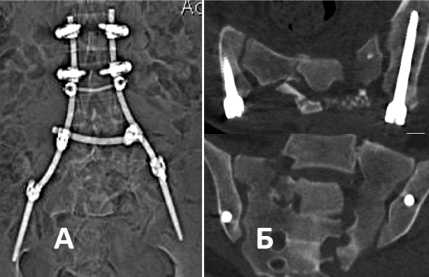


Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента Л., 18 лет, оперированного по поводу перелома крестца: А - общая компоновка фиксатора; Б - расположение винтов в крыльях подвздошных костей

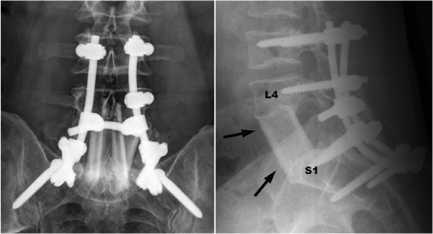


Рис. 4. Послеоперационные рентгенограммы пациентки С., 33 года, с диспластическим спондилолистезом L5, оперированной с применением стабилизации подвздошными винтами

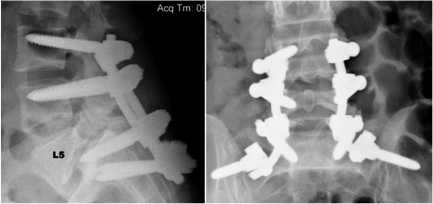


Рис. 5. Послеоперационные рентгенограммы пациента К., 47 лет, с хордомой L5, оперированного с применением стабилизации подвздошными винтами

расстояния между внутренними кортикальными слоями крыла подвздошной кости. Направление введения винта является определяющим для успешной его установки. Винт устанавливается в направлении латерально и дистально над седалищной вырезкой. Для непосредственного контроля можно устано­вить палец в седалищную вырезку. Существуют две траектории винта (рис. 2). В первом варианте винт направляется к передненижней подвздошной кости. Во втором - касательно края ацетабулярной впадины. Анатомически расстоя­ние 1 составляет в среднем 125 мм, расстояние 2 - 141 мм [3]. Установка винта по траектории 2 подвергает тазобедренный сустав риску повреждения, траек­тория 1 более безопасна.

Важный вопрос - глубина введения винта. В результате биомеханиче­ских исследований выяснено, что прочность конструкции повышается как с увеличением диаметра винта, так и с его длиной [7]. Особенно это актуаль­но в случае деформаций позвоночника. «Пробег» винта может составлять до 100 мм [4]. Мы использовали винты длиной 55-80 мм.

Пациентам, которым фиксация выполнялась по поводу патологии по­ясничного отдела позвоночника, вторым этапом выполнялся передний спондилодез с применением аутотрансплантатов (4) и кортикального ал­лотрансплантата (1). Необходимость выполнения операции из заднего и переднего доступов была вызвана крайней степенью нестабильности де­формации.

**Результаты**

У всех пациентов изучены результаты в сроки от 1 года до 7 лет. Изучались применяемые методики операций, клинические результаты и качество уста­новки фиксатора. У большинства пациентов удалось достичь положительных результатов. Использование внутренней фиксации позволило осуществить раннюю вертикализацию пациентов в сроки 5-10 дней после операции, лик­видировать болевой синдром и добиться регресса неврологических рас­стройств. В течение первого месяца полностью восстанавливалась способ­ность к самообслуживанию. В течение 6-12 месяцев после операции наблю­далось формирование костного сращения.

Среди осложнений следует отметить один случай глубокого нагноения операционной раны у пациента с переломом таза и крестца. Несмотря на активное консервативное лечение и промывное дренирование в течение месяца, не удалось купировать воспалительный процесс, конструкция была удалена. Однако дислокации в зоне пояснично-крестцового перехода не про­изошло, и в отдаленном периоде наблюдались прочное сращение и хороший клинический результат.

Анализ результатов применения ТПФ показал, что включение в зону фиксации подвздошных костей позволяет стабилизировать пояснично­крестцовый переход, как в случае травм, также «защитить» винты фиксато­ра, установленные в крестец, при деформациях или заболеваниях на уров­не L5-S1. В иных случаях, когда делались попытки стабилизации в подобных ситуациях без стабилизации крестца, возникала угроза перелома винтов фиксатора вследствие механической перегрузки, перелома крестца, что и наблюдалось до внедрения методики. Таким образом, адекватная вну­тренняя стабилизация уменьшает отрицательные явления значительных анатомических нарушений на жизнедеятельность и трудоспособность па­циентов, применяемый способ фиксации позволяет в ранние сроки начать восстановительное лечение.

Заключение

Внутренняя фиксация позволяет добиться прочной фиксации отломков, начать раннюю реабилитацию пациентов и сократить сроки госпитального лечения в 1,5-2 раза. Однако имеются возможности по совершенствованию хирургических методик, снижению их травматичности, уменьшению кровопо­тери, интраоперационных осложнений. Этим можно уменьшить стационар­ный и общий периоды реабилитационного лечения пациентов. Анализ при­менения спинальных фиксаторов старого образца при повреждениях и забо­леваниях костей таза и пояснично-крестцового отдела позвоночника выявил конструктивные недостатки конструкций. Совместно с компанией «Медбио- тех» разработаны новые системы спинальных фиксаторов с адаптированным, уменьшенным узлом соединения винтов и штанг. Таким образом, мы рекомен­дуем применение подвздошных винтов как надежный, реально технически выполнимый метод восстановления стабильности пояснично-тазового пере­хода с низким риском интраоперационных осложнений.

**Литература**

1. Макаревич, С. В. Спондилодез универсальным фиксатором грудного и поясничного отделов позвоночника : пособие для врачей / С. В. Макаревич. - Минск: Юнипак, 2001. - 80 c.
2. Dick, W. The “Fixatuer Interne” as a versatile implant for spine surgery / W. Dick // Spine. - 1987. - Vol.12. - P. 882-900.
3. Berry, J. L. Morphometry of the supra sciatic notch intrailiac implant anchor passage / J. L. Berry, T. Stahurski, M. A. Asher // Spine. - 2001. - Vol. 26. - P. 143-148.
4. Margulies, J. Y. Spinopelvic fixation / J. Y. Margulies, W. O. Shaffer // The lumbar spine / ed.: H. N. Herkowits [et al.]. - Lippincott Williams&Wilkins, 2004 . - P. 636-646.
5. Matta, J. M. Internal fixation of pelvic ring injuries / J. M. Matta, T. Saucedo // Clin. Orthop. - 1989. - Vol. - P. 83-97.
6. Pelvic fixation in spine surgery. Historical overview, indications, biomechanical relevance, and current techniques / F. Moshirfar [et al.] // J. Bone Joint Surg. - 2005. - Vol. 87A. - P. 89-106.
7. Pelvic disruption in the polytraumatized patient: a management protocol / R. McMurtry [et al.] // Clin Orthop. - 1980. - Vol. 151. - P. 22-30.
8. Tornetta, P. Outcome of rotationally unstable pelvic ring injuries treated operatively / P. Tornetta, K. F. Dickson, J. M. Matta // Clin. Orthop. - 1996. - Vol. 329. - P. 147-151.

Научное издание

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

Рецензируемый сборник научных трудов  
*Основан в 1999 году*Выпуск 24

Компьютерная верстка *Д.В. Нужин*

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60 х 84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 15,81. Уч.-изд. л. 17,55.

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.