

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Государственное учреждение
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ»

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ**

Рецензируемый сборник научных трудов
Основан в 1999 г.

ВЫПУСК 19

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

Минск

2016

A43 Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии; под ред. С.А. Лихачева. — Минск: ГУ РНМБ, 2016. — Вып. 19. — 204 с.

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 врачей-неврологов, врачей-нейрохирургов и врачей смежных специальностей.

УДК [616.8+616.8-089](082)

Редакционная коллегия:

доктор медицинских наук, профессор Ю.Г. Шанько,
доктор медицинских наук С.Д. Кулеш,
доктор медицинских наук, профессор,
академик НАН Беларуси А.Ф. Смянович,
профессор Е.А. Короткевич,
профессор А.С. Федулов,
профессор Э.П. Титовец,
доктор медицинских наук Р.Р. Сидорович,
кандидат медицинских наук Г.Д. Ситник

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

© Составление. ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», 2016.

© Оформление. ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека», 2016.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХРОМАТИЧЕСКОГО И АХРОМАТИЧЕСКОГО ШАХМАТНОГО ПАТТЕРНА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Аленикова О.А., Лихачев С.А., Рыбакова В.Д.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. При болезни Паркинсона (БП) зрительная система страдает на всех уровнях ее организации. Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВПШ) позволяет оценить функциональное состояние зрительной системы, выявить особенности патологических изменений, уточнить их связь с клинической картиной заболевания. Использование реверсивного шахматного паттерна в виде синих и зеленых клеток позволило избирательно оценить функцию кониоцеллюлярного канала передачи зрительной информации в кору головного мозга. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данный протокол исследования ЗВПШ является более чувствительным в выявлении ранних нарушений в зрительной системе при БП. Эти нарушения носят избирательный характер на начальных этапах развития БП и характеризуются преимущественным вовлечением каналов, участвующих в передаче цветовых характеристик объекта в сине-зеленом спектральном диапазоне. Отсутствие различий в параметрах ЗВПШ между двумя протоколами (хроматическим и ахроматическим) стимуляции у пациентов с развернутыми стадиями БП свидетельствует о более грубом и распространенном нейродегенеративном процессе, который затрагивает все каналы передачи зрительной информации к корковым центрам.

Введение. Клинические проявления болезни Паркинсона представлены широким спектром немоторных симптомов, таких как вегетативные, эмоциональные, сенсорные и другие нарушения. Одним из важных сенсорных дефектов при БП, значительно снижающим качество жизни, являются различные зрительные нарушения, значительно усугубляющие течение заболевания и вносящие большой вклад в формирование когнитивного и двигательного дефекта. Известно, что при БП зрительная система страдает на всех уровнях ее организации. В ее основе лежат нейрофизиологические нарушения в различных нейрональных системах сетчатки глаза, а также нейрональных системах головного мозга на подкорковом и корковом уровнях [2–4, 13].

Применение нейрофизиологического метода исследования вызванной биоэлектрической активности головного мозга с проведением зрительной стимуляции на предъявление шахматного паттерна позволяет оценить функциональное состояние афферентной зрительной системы при БП, выявить особенности патологических изменений, уточнить их связь с клинической картиной заболевания. Преимущество стимуляции шахматным паттерном в отличие от других видов стимуляции состоит в большей стабильности компонентного состава и временных характеристик в норме, а также в большей чувствительности к патологическим изменениям в зрительной системе [1]. При выполнении ЗВПШ проводится стимуляция собственно каналов контрастного зрения без вовлечения неспецифических каналов изменения освещенности [1, 11, 14]. Многими исследователями показаны изменения амплитудно-временных параметров при заболеваниях зрительного нерва, сетчатки,

снижении контрастной чувствительности. Описаны патологические изменения зрительных путей при паркинсонизме [3, 5, 6, 10]. Однако при достаточно большом числе исследований, посвященных анализу вызванных потенциалов при БП, приводимые данные весьма противоречивы. Вопрос о степени участия в патологическом процессе афферентной зрительной системы и ее влиянии на течение болезни Паркинсона в доступной литературе освещен недостаточно.

Для обеспечения надежности восприятия внешнего мира зрительная информация к корковым центрам поступает по параллельным каналам, которые «специализируются» на передаче определенных свойств окружающих объектов. Информация, воспринимаемая колбочками и палочками сетчатки, далее передается в ганглиозные клетки сетчатки (ГКС), дающим начало магно- (М), парво- (П), кониоцеллюлярному (К) каналам. С функционированием М-канала связывают восприятие яркости, контрастности, пространственной глубины, локализации и пространственных отношений между объектами, а также регистрацию движения объекта. Через П-канал передается информация о контурах, форме, текстуре объекта, происходит восприятие цвета, особенно в красно-зеленом диапазоне. Менее изученной на сегодняшний день остается функция К-канала. Известна его роль в механизмах восприятия синего цвета, в сезонных изменениях фона настроения, контроле зрачковых реакций на свет [8, 15, 16].

В связи с существованием различных каналов передачи зрительной информации от сетчатки к высшим корковым центрам, отличающихся по своим физиологическим особенностям, мы исследовали вызванные потенциалы с использованием паттерна с высоким контрастом черных и белых а также синих и зеленых клеток.

Цель работы — изучение особенностей параметров ЗВПШ, полученных при использовании цветного (сине-зеленого) паттерна стимуляции с целью выявления ранних признаков зрительной дисфункции у пациентов с БП.

Материалы и методы. Исследование ЗВПШ проводили на аппаратном комплексе Nikolet Biomedical (США), сессия VIKING. При регистрации ЗВПШ с высоким контрастом черных и белых (протокол 1) и синих и зеленых клеток (протокол 2) использовали двухканальную систему. Обследовано 110 пациентов с БП, проходивших обследование и лечение в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии. С учетом тяжести БП обследуемые были разделены на группы. В 1-ю группу вошло 53 пациента с 1–2,5 стадиями БП (средний возраст — $57,4 \pm 1,4$ года), во 2-ю — 57 пациентов с 3–4 стадиями БП (в возрасте $59,5 \pm 1,5$ года). Среди обследуемых было 52 мужчины и 58 женщин. В группу сравнения вошло 30 здоровых лиц, сопоставимых с испытуемыми по возрасту.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 и применением непараметрических методов статистического анализа. Различия между двумя независимыми группами с распределением, отличным от нормального, устанавливали с помощью двухстороннего критерия Манна–Уитни. При сравнении трех и более групп независимых данных использовали метод Крускала–Уоллиса.

Результаты и их обсуждение. Исследование параметров ЗВПШ по протоколу 1 выявило достоверное увеличение латентных периодов всех компонентов ответа у пациентов с БП по сравнению с группой сравнения, но различия между 1 и 2 основными группами отсутствовали. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица — Параметры ЗВПШ у пациентов с БП при использовании ахроматического (черно-белого) и цветного (сине-зеленого) паттерна стимуляции

		1 группа	2 группа	Группа сравнения	Kruskal–Wallis test
Протокол 1 (черно-белый шахматный паттерн)					
P60	S	59 (42,5; 66,5)	60,5 (50; 74,5)	52,7 (44,5; 58)	p = 0,02
	D	57,5 (52,4; 65)	58 (47; 68)	51,2 (46,5; 56)	p = 0,04
N75	S	75,2 (67; 83,7)	78 (68; 92)	69,5 (62; 73)	p = 0,05
	D	71 (66; 79)	74 (65,5; 85)	69,7 (64; 75)	p > 0,05
P100	S	103 (92,5; 108,5)	105 (92; 114)	92,7 (88,5; 102)	p = 0,04
	D	101 (83; 108)	106 (93; 110)	97,2 (89; 104)	p = 0,02
N145	S	132,5 (127; 152)	147 (130; 152)	130 (122; 151)	p = 0,04
	D	135 (127; 153)	146 (130; 147)	131 (122; 152)	p = 0,03
P200	S	218 (204; 228)	224 (202; 235)	200 (181; 223)	p = 0,03
	D	220 (198; 232)	225 (207; 235)	202 (187; 233)	p = 0,02
Протокол 2 (сине-зеленый шахматный паттерн)					
P60	S	66 (62,5; 75,5) <i>*p = 0,01</i>	68,5 (54; 68)	51 (45,5; 59)	p = 0,001
	D	62 (57; 74)	68 (49,5; 71)	51,5 (47; 55)	p = 0,002
N75	S	83 (72,6; 90,5) <i>*p = 0,02</i>	82(70; 91)	73 (66; 76)	p = 0,04
	D	79,5 (69; 91,5) <i>*p = 0,006</i>	80,5 (65; 87)	71 (66; 78)	p = 0,05
P100	S	107,5 (99; 113)	109 (96; 116)	97 (90; 109)	p = 0,04
	D	105 (91; 114) <i>*p = 0,03</i>	108 (100; 113)	100 (90; 108)	>0,05
N145	S	153 (137; 168) <i>*p = 0,01</i>	153 (145; 172)	140 (122; 153)	p = 0,01
	D	152 (136; 168) <i>*p = 0,04</i>	155 (145; 174)	140 (123; 155)	p = 0,01
P200	S	219 (204; 234)	225 (212; 242)	201 (189; 211)	p = 0,005
	D	231 (206; 244) <i>*p = 0,02</i>	232 (210; 238)	202 (188; 220)	p = 0,01
Примечание — * — достоверность различий по сравнению с аналогичными параметрами протокола 1 (Signtest).					

При сравнительном анализе параметров ЗВПШ с использованием протокола 2 у пациентов с БП и у здоровых лиц латентные периоды как ранних, так и поздних компонентов ЗВПШ были выше, чем при использовании протокола 1. Также было выявлено статистически значимое замедление прохождения сигнала на всех уровнях зрительной системы у пациентов с БП по сравнению с группой сравнения. По-

скольку при использовании сине-зеленого шахматного паттерна наблюдалось более выраженное удлинение латентных периодов исследуемых пиков, чем при использовании черных и белых клеток в качестве зрительной стимуляции, мы провели сравнительный анализ значений компонентов ЗВПШ между двумя протоколами у пациентов с БП.

Характерной особенностью пациентов с 1–2,5 стадиями БП явилось то, что у них выявлены статистически значимое увеличение латентного времени всех компонентов ЗВПШ в протоколе 2 по сравнению с аналогичными параметрами при использовании протокола 1.

В противоположность им у пациентов с развернутыми (3–4 стадиями) БП различия между латентными периодами компонентов ЗВПШ при использовании обоих протоколов отсутствовали. Различия по исследуемым параметрам в протоколах 1 и 2 также отсутствовали и в группе сравнения.

Выявленное увеличение латентных периодов как ранних, так и поздних компонентов ЗВПШ у пациентов с БП по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых лиц свидетельствуют о том, что при рассматриваемом заболевании в патологический процесс вовлекается зрительный анализатор на всех уровнях своей организации. Известно, что компоненты Р60 и N75 (потенциалы ближнего поля — 17 поле по Бродману) является результатом стимуляции преимущественно желтого пятна, а увеличение их латентности отражает нарушение прохождения сигнала на самых начальных этапах зрительной системы (сетчатка, зрительный нерв). Увеличение латентности компонентов Р100, отражающего прохождение сигнала до коры стриатума (17–18 поле), N145 генерируемого 18–19 полем и Р200, генерируемого неспецифическими системами таламуса и стволовыми структурами мозга, свидетельствует о замедлении прохождения сигнала и вовлеченности структур зрительного анализатора на соответствующих уровнях ЦНС.

Использование реверсивного шахматного паттерна в виде синих и зеленых клеток позволило избирательно оценить К-канал передачи зрительной информации, а полученные результаты свидетельствуют о том, что данный протокол исследования ЗВПШ является более чувствительным в выявлении ранних нарушений в зрительной системе. Эти нарушения носят избирательный характер на начальных этапах развития БП и характеризуются преимущественным вовлечением каналов, участвующих в передаче цветовых характеристик объекта в сине-зеленом спектральном диапазоне. Отсутствие различий в аналогичных параметрах ЗВПШ между протоколом 1 и 2 у пациентов с развернутыми стадиями БП свидетельствует об отсутствии избирательности поражения вследствие более грубого и распространенного нейродегенеративного процесса, который затрагивает все каналы передачи зрительной информации к корковым центрам.

Заключение. С учетом полученных данных можно сделать вывод что исследование ЗВПШ с использованием цветного (сине-зеленого) паттерна стимуляции является предпочтительным методом в выявлении ранних признаков зрительной дисфункции у пациентов с БП, особенно на начальных стадиях заболевания.

Литература

1. Шамшинова, А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, В.В. Волков. — 2-е изд. — М.: Медицина, 2004. — 405 с.

2. Archibald, N.K. The retina in Parkinson's disease / N.K. Archibald, M.P. Clarke, U.P. Mosimann // *Brain*. — 2009. — Vol. 132, pt. 5. — P. 1128–1145.
3. Armstrong, R.A. Visual signs and symptoms of Parkinson's disease / R.A. Armstrong // *Clin. Experim. Optometry*. — 2008. — Vol. 91, № 2. — P. 129–138.
4. Balcer, L.J. Neuro-ophthalmology of the pregeniculate afferent visual system / L.J. Balcer, D.R. Luch, J. Galetta // *Neuro-Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 17, № 2. — P. 127–142.
5. Acquired color deficiency in patients with Parkinson's disease / J. Birch [et al.] // *Vis. Res.* — 1998. — Vol. 38, № 21. — P. 3421–3426.
6. Bodis-Wollner, I. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease / I. Bodis-Wollner, M. Yahr // *Brain*. — 1978. — Vol. 100, № 4. — P. 661–671.
7. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease / N.J. Diederich [et al.] // *Arch. Neurol.* — 2002. — Vol. 59, № 8. — P. 1249–1252.
8. Predominant affection of the blue cone pathway in Parkinson's disease / B.A. Haug [et al.] // *Brain*. — 1995. — Vol. 118, pt. 3. — P. 754–756.
9. Konen, C.S. Two hierarchically organized neural systems for object information in human visual cortex / C.S. Konen, S. Kastner // *Nature Neurosci.* — 2008. — Vol. 11, № 2. — P. 224–231.
10. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics / T. Langheinrich [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* — 2000. — Vol. 111, № 1. — P. 66–74.
11. Visual alterations in de novo Parkinson's disease: pattern electroretinogram latencies are more delayed and more reversible by levodopa than are visual evoked potentials / A. Peppe [et al.] // *Neurology*. — 1995. — Vol. 45, № 6. — P. 1144–1148.
12. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease / V. Pieri [et al.] // *J. Neurol. Sci.* — 2000. — Vol. 172, № 1. — P. 7–11.
13. Visual dysfunction in Parkinson's disease / R.F. Pfeiffer [et al.] // In: *Parkinson's disease*. — 2th ed. — Florida: CRC Press, 2012. — P. 257–263.
14. Sartucci, F. Visual-evoked potentials to onset of chromatic Red-Green and Blue-Yellow gratings in Parkinson's disease never treated with L-Dopa / F. Sartucci, V. Porciatti // *J. Clin. Neurophysiol.* — 2006. — Vol. 23, № 5. — P. 431–435.
15. Silva, M.F. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease / M.F. Silva, P. Faria, F.S. Regateiro // *Brain*. — 2005. — Vol. 128, pt. 10. — P. 2260–2271.
16. Yoonessi, A. M. Functional Assessment of Magno-, Parvo- and Konio-Cellular Pathways; Current State and Future Clinical Applications / A.M. Yoonessi // *J. Ophthalmic. Vis. Res.* — 2011. — Vol. 6, № 2. — P. 119–126.

THE STUDY OF VISUAL EVOKED POTENTIALS USING CHROMATIC AND ACHROMATIC PATTERN IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Alenikova O.A., Likhachev S.A., Rybakova V.D.

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

Visual system suffers at all levels of its organization in Parkinson's disease (PD). The study of visual evoked potentials allows to evaluate the functional state of the visual system, to identify the features of pathological changes, to clarify the relationship of these changes with the clinical picture of the disease. Using reversing chess pattern in the form of blue and green cells allows selectively to evaluate function of the konio-cellular information channel. The results indicate that this VEP study protocol is more sensitive in the detection of early disorders of the visual system in PD. These disorders are selective in the early stages of PD and are characterized by predominant involvement of the channels

involved in the transfer of the color characteristics of the object in the blue-green spectral range. The absence of differences in the parameters between the two protocols VEP (chromatic and achromatic) stimulation in patients with advanced stages of PD indicates a pronounced and widespread neurodegenerative process that affects all channels of visual information to the cortical centers.

УДК 616.833.53-009.7-036.87-085.82]-02 : 616.282.7

**КОГНИТИВНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ (P300)
В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ВЕРТЕБРОГЕННЫМИ
ПОЯСНИЧНЫМИ ДОРСАЛГИЯМИ**

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

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Проанализирована динамика временных параметров и амплитуды слуховых когнитивных вызванных потенциалов P300 у пациентов с рецидивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями (РВПД) до и после курса мануальной терапии. Установлено, что рецидивирующие поясничные дорсалгии приводят к замедлению когнитивных процессов и уменьшению объема оперативной памяти у пациентов молодого и среднего возраста с увеличением времени латентных периодов когнитивных вызванных потенциалов P300 и уменьшением межпиковой амплитуды. Включение в комплекс лечения мануальной терапии привело не только к значимому уменьшению болевого синдрома за счет устранения биомеханической дисфункции опорно-двигательного аппарата, но и достоверно повышало функциональную активность префронтальной коры головного мозга, ускоряя процессы целенаправленного внимания, принятия решения, увеличивая объем оперативной памяти.

Введение. Рецидивирующие поясничные дорсалгии оказывают влияние на нейропластичность головного мозга (ГМ), и в частности могут сопровождаться замедлением когнитивных процессов в виде снижения концентрации внимания, изменения восприятия и обработки информации, увеличения латентных периодов когнитивных вызванных потенциалов (ВП) [4, 5, 8, 9]. Снижение когнитивных функций при вертеброгенных болевых синдромах проявляются в виде гипоактивности нейронов префронтальной зоны коры ГМ (торможение или снижение уровня активаций); гиперактивности нейронов области миндалины (возможно вследствие большого объема нисходящей информации); значительного повышения уровней дофамина и серотонина в области миндалины и их снижения в префронтальной коре ГМ; уменьшения объема серого вещества в префронтальных и височных долях, соматосенсорной коре, более выраженное в правой гемисфере и стволе ГМ [7, 9].

Боль представляет собой сознательное переживание, включающее интерпретацию болевых ноцицептивных стимулов под влиянием воспоминаний, эмоциональных, патологических, генетических и когнитивных факторов [4, 9]. Многие психологические и когнитивные факторы, в т. ч. внимание, эмоции, предыдущий опыт, влияют на приобретенный опыт боли [10]. Присутствие постоянно-

го болевого синдрома изменяет мотивированное поведение и схему принятия решений [7, 9, 10]. Эмоциональные и когнитивные факторы могут также изменить восприятие боли путем модуляции (чаще всего ослабления) афферентной ноцицептивной сигнализации с помощью нисходящих путей и частично за счет переоценки негативных ощущений, доставляемых болью в пределах когнитивных и аффективных нейронных схем [1]. Поведение при болевом синдроме зависит от конкурирующих мотиваций — вознаграждения, которое способствует уменьшению боли, и наказания, которое приводит к ее усилению, реализуясь в неврологической адаптации посредством модуляции цепей поощрения/ мотивации [7, 10]. У пациентов с склонностью к хронизации болевого синдрома возникает смещение восприятия боли от сенсорной к эмоциональной области ГМ в сторону мотивации наказания [4], поэтому морфологические и функциональные изменения в области нейронных схем поощрения/ мотивации при хронической боли могут привести к возникновению коморбидных когнитивных и аффективных расстройств [7]. Функциональные и структурные изменения в ЦНС пациентов с рецидивирующими дорсалгиями отражают адаптивные нейрофизиологические процессы. Однако эти изменения могут сохраняться и после исчезновения механической причины боли, переходя в дезадаптивные, способствуя хронизации болевого синдрома. В связи с вышеизложенным методы лечения, направленные на устранение когнитивных и эмоциональных нарушений и модуляцию нейронных схем поощрения/ мотивации, могут способствовать предупреждению хронизации болевого синдрома.

Сравнительный анализ параметров и топографического распределения когнитивного ВП Р300 у пациентов с хронической вертеброгенной поясничной болью позволил установить замедление процессов распознавания и дифференцировки процессов направленного внимания, а также скорости переработки информации [3]. При этом было показано, что адекватная терапия способна нормализовать параметры слуховых когнитивных ВП Р300 при различных вариантах болевого синдрома [2]. Так, после эпидуральных блокад с метилпреднизолоном пик латентности Р300 значительно снижался [6].

Цель работы — изучение эффективности мануальной терапии (МТ) у пациентов с рецидивирующими поясничными дорсалгиями с помощью нейрофизиологической оценки когнитивных процессов методом когнитивных вызванных потенциалов Р300.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 20 пациентов (11 мужчин и 9 женщин) с РВПД, средний возраст составил 40 ± 12 лет, давность последнего обострения — до 8 недель. Основную группу составили 20 пациентов с РВПД до лечения, группу сравнения — 20 пациентов после курса МТ. В группу контроля вошел 21 здоровый доброволец. Пациентам проведено нейроортопедическое и мануальное тестирование, обзорная и функциональная спондилография, компьютерная и магнитно-резонансная томография различных отделов позвоночника, соматосенсорные вызванные потенциалы, когнитивные вызванные потенциалы Р300. В качестве лечения пациентам проведен курс МТ с включением нейромодуляторных техник.

Клинически у 14 (70%) пациентов диагностирована люмбоишиалгия, у 4 (20%) — люмбалгия, у 1 (5%) — радикулопатия S1 корешка и у 1 (5,0%) — радикулопатия L5 корешка в сочетании с люмбоишиалгией. У 18 (90%) пациентов наблюдался умеренный болевой синдром, в 1 случае (5%) — выраженный и в 1 (5%) — слабо выраженный болевой синдром.

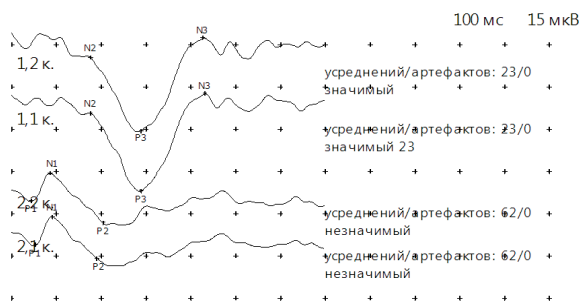
С целью уменьшения болевого синдрома и активации процессов нейромодуляции у пациентов с рецидивирующими поясничными дорсалгиями использовалась мануальная и целевая тренирующая терапия с включением экспрессивных мягкотканых и нейромышечных техник в ритмическом режиме, динамических мобилизационных техник с осцилляторным компонентом, манипуляционных техник на шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника. Также использовались упражнения, направленные на реципрокную тренировку мышц, составляющих мышечно-сухожильно-фасциальные ремни туловища, динамическое пространственное растяжение антагонистов, кинестетическую и координаторную тренировку.

Исследование звуковых когнитивных ВП с помощью методики Р300 проводили на компьютерном многофункциональном комплексе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» компании «Нейрософт» [1]. Для регистрации когнитивных ВП 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 — 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, 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. Сопротивление электродов составляло не выше 5 кОм.

Значение латентности компонентов N2, P3, N3 и межпиковых амплитуд N2-P3, P3-N3 оценивалось в динамике — до и после курса МТ. Помимо количественной оценки учитывались изменения формы ответа, амплитуды волны во время первой и второй серий усреднений. Оценку основных параметров когнитивного ответа проводили с учетом возрастных особенностей. Комплекс N2-P3-N3 отражает когнитивную составляющую ответа на значимый стимул. Пик N2 определяет правильность опознания и дифференцировку стимулов. Пик P3 свидетельствует об уровне принятия решения, амплитуда комплекса N2-P3-N3 свидетельствует об объеме оперативной памяти. На рисунке 1 представлены когнитивные ВП у здорового добровольца молодого возраста.

При оценке когнитивных ВП Р300 пациенты с вертеброгенными поясничными дорсалгиями, согласно классификации ВОЗ, были разделены на две группы по возрасту: в первую группу вошли 10 пациентов молодого возраста (18 лет — 44 года), во вторую группу 10 человек среднего возраста (45–59 лет). Две контрольные группы здоровых добровольцев в зависимости от возраста составили: 10 человек молодого возраста (средний возраст — $29,76 \pm 2,6$ года), 11 человек среднего возраста (средний возраст — 53 ± 4 года).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Статистический анализ проводили с применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Для характеристики групп вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения данных либо медиану и 25–75 процентиля при непараметрическом характере распределения. Для сравнения групп использованы парный критерий Стьюдента, критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.



1, 1к — корковый ответ Cz-M1- на значимый стимул; 1, 2к — корковый ответ Cz-M2- на значимый стимул; 2, 1к — корковый ответ Cz-M1- на незначимый стимул; 2, 2к — корковый ответ Cz-M2- на незначимый стимул. Когнитивный комплекс N2-P3-N3 четко воспроизводится и имеет V-образную форму. Латентность P3 составила 299 мс, амплитуда N2-P3 — 25 мкВ

Рисунок 1. — Когнитивные вызванные потенциалы у здорового добровольца М., 40 лет

Результаты и их обсуждение. Анализ регресса болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) у пациентов с рецидивирующими поясничными дорсалгиями до и после курса МТ позволил установить достоверное уменьшение болевого синдрома после лечения как в области поясницы (61 ± 6 мм до лечения и 11 ± 4 мм после него, $p < 0,05$), так и ноги ($53 \pm 10,1$ мм до лечения и 14 ± 3 мм после, $p < 0,05$) (таблица 1). Среднее количество процедур МТ на курс лечения составило $3,5 \pm 0,7$.

Таблица 1. — Динамика выраженности болевого синдрома у пациентов с РВПД до и после курса МТ

Выраженность болевого синдрома по ВАШ, мм	Группа 1, n = 20	Группа 2, n = 20
В области поясницы	61 ± 6	$11 \pm 4^*$
В области ноги	$53 \pm 10,1$	$14 \pm 3^*$
Примечание — * — различия между группами достоверны, $p < 0,05$. Группа 1 — пациенты с вертеброгенными рецидивирующими дорсалгиями до курса МТ, группа 2 — пациенты после курса МТ.		

Количественный анализ слуховых когнитивных ВП Р300 у пациентов молодого и среднего возраста с вертеброгенными поясничными болевыми синдромами до лечения в сравнении со здоровыми добровольцами показал, что до лечения имело место значимое снижение амплитуды когнитивного ответа N2-P3 (у пациентов молодого возраста — 4,79 (1,21; 9,78) и 9,79 мкВ (5,99; 13,8) соответственно, $p < 0,05$; у пациентов среднего возраста — 2,4 (2,05; 3,24) и 6,33 мкВ (3,47; 9,98) соответственно, $p < 0,05$); увеличение латентности пиков N2 (у пациентов молодого возраста — 264,5 (257,5; 275,0) и 246,5 мс (214,0; 263,25) соответственно,

$p < 0,05$; у пациентов среднего возраста — 287,0 (269,0; 294,5) и 257,0 мс (245,75; 270,05) соответственно, $p < 0,05$) и P3 (у пациентов молодого возраста — 336,5 (319,25; 364,25) и 316,5 (305,0; 323,75) соответственно, $p < 0,05$; у пациентов среднего возраста — 360,0 (352,75; 371,0) и 346,5 мс (337,25; 350,5) соответственно, $p < 0,05$) (таблицы 2, 3). Полученные данные свидетельствуют об увеличении времени опознания и дифференцировки стимулов, принятия решения и снижении объема оперативной памяти у пациентов с рецидивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями.

Таблица 2. — Амплитудно-временные характеристики когнитивных слуховых ВПР 300 у пациентов молодого возраста с вертеброгенными поясничными дорсалгиями, Ме (25–75 процентилей)

Группы	Латентность пика N2, мс	Латентность пика P3, мс	Латентность пика N3, мс	Амплитуда N2-P3, мкВ	Амплитуда P3-N3, мкВ
Группа 1, n = 10	264,5 (257,5; 275,0)■	336,5 (319,25; 364,25)■	400,0 (374,25; 417,25)	4,79 (1,21; 9,78)■	5,61 (2,77; 10,62)
Группа 2, n = 10	249,5 (233,5; 259,75)*	327,5 (305; 333,25)*	397,0 (360,75; 399,75)	8,73 (2,55; 13,7)*	7,24 (3,74; 11,25)
Здоровые добровольцы, n = 11	246,5 (214,0; 263,25)	316,5 (305,0; 323,75)	403,5 (384,0; 415,5)	9,79 (5,99; 13,8)	11,7 (7,22; 13,15)
Примечание: * — достоверные различия показателей групп пациентов 1 и 2, $p < 0,05$; ■ — статистически значимые различия между группами 1, 2 и здоровыми добровольцами, $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни.					

После курса МТ в обеих группах пациентов с РВПД в сравнении с данными до лечения (таблицы 2, 3) выявлено значимое увеличение межпиковой амплитуды когнитивного ответа N2-P3 (у пациентов молодого возраста — от 4,79 мкВ (1,21; 9,78) до 8,73 мкВ (2,55; 13,7), $p < 0,05$; у пациентов среднего возраста — от 2,4 мкВ (2,05; 3,24) до 6,42 мкВ (5,25; 8,97), $p < 0,05$); уменьшение латентности пиков N2 (у пациентов молодого возраста — от 264,5 (257,5; 275,0) до 249,5 мс (233,5; 259,75), $p < 0,05$; у пациентов среднего возраста — от 287,0 (269,0; 294,5) до 257,5 мс (254,0; 269,25), $p < 0,05$) и P3 (у пациентов молодого возраста — от 336,5 (319,25; 364,25) до 327,5 мс (305,0; 333,25), $p < 0,05$; у пациентов среднего возраста — от 360,0 (352,75; 371,0) до 335,0 мс (324,5; 344,0), $p < 0,05$). В результате снижения болевого синдрома отмечено повышение функциональной активности мозга, ускорение процессов целенаправленного внимания, принятия решения и увеличения объема оперативной памяти. После лечения пациенты обеих групп не имели достоверных различий со здоровыми добровольцами в группах сравнения.

Таблица 3. — Амплитудно-временные характеристики когнитивных слуховых ВП Р300 у пациентов среднего возраста с рецидивирующими вертеброгенными дорсалгиями, Ме (25–75 перцентилей)

Группы	Латентность пика N2, мс	Латентность пика P3, мс	Латентность пика N3, мс	Амплитуда N2-P3, мкВ	Амплитуда P3-N3, мкВ
Группа 1, n = 10	287,0 (269,0; 294,5)■	360,0 (352,75; 371,0)■	430,5 (415,25; 445,0)	2,4 (2,05; 3,24)■	4,57 (4,1; 6,39)
Группа 2, n = 10	257,5 (254,0; 269,25)*	335,0 (324,5; 344,0)*	418,0 (403,25; 428,25)	6,42 (5,25; 8,97)*	5,93 (5,34; 7,02)
Здоровые добровольцы, n = 11	257,0 (245,75; 270,05)	346,5 (337,25; 350,5)	422,0 (399,25; 442,25)	6,33 (3,47; 9,98)	8,09 (4,4; 12,15)

Примечание: * — достоверные различия показателей групп пациентов 1 и 2, $p < 0,05$; ■ — статистически значимые различия между группами 1, 2 и здоровыми добровольцами, $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни.

На рисунке 2 представлены кривые когнитивных ВП Р300 у пациента Г., 44 лет с РВПД с выраженностью болевого синдрома по ВАШ — 7 баллов. Когнитивный комплекс N2-P3-N3 сглажен и растянут во времени, латентность P3 составляет 400 мс, амплитуда N2-P3 снижена до 2,45 мкВ.

После курса МТ у пациента Г., 44 лет (рисунок 3) на фоне уменьшения болевого синдрома до 1 балла по ВАШ конфигурация когнитивного комплекса приобрела V-образный характер, латентность P3 уменьшилась до 357 мс, амплитуда межпикового интервала N2-P3 возросла до 8,99 мкВ.

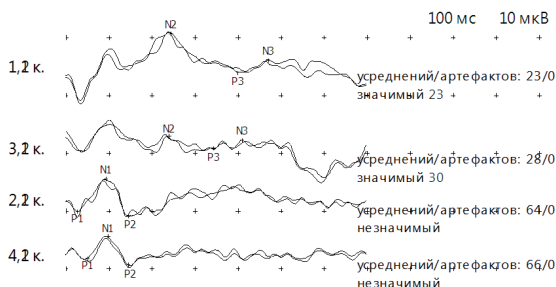


Рисунок 2. — Когнитивные ВП Р300 у пациента Г., 44 года, с вертеброгенными поясничными рецидивирующими дорсалгиями до курса лечения МТ

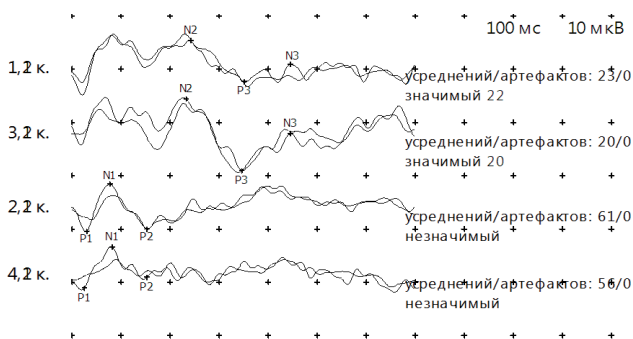


Рисунок 3. — Когнитивные ВП Р300 у пациента Г., 44 года, с вертеброгенными поясничными рецидивирующими дорсалгиями после курса лечения МТ

Таким образом, применение методик мануальной и тренирующей терапии включает не только воздействие на биомеханическую дисфункцию позвоночника, но и влияет на механизмы модуляции пластичности мозга в виде потенцирования и растормаживания синаптических связей болевых нейроматричных сетей, восстанавливая нарушенные функциональные связи. После лечения выявлено значимое увеличение амплитуды когнитивного комплекса и скорости обработки и дифференцировки значимых стимулов, ускорение процесса целенаправленного внимания.

Заключение. Рецидивирующие поясничные дорсалгии приводят к замедлению когнитивных процессов и уменьшению объема оперативной памяти у пациентов молодого и среднего возраста, что проявляется увеличением латентных периодов когнитивных ВП Р300 и снижением межпиковой амплитуды. Включение с целью нейромодулирующего эффекта в схему лечения пациентов с рецидивирующими поясничными дорсалгиями МТ в виде экспрессивных мягкотканых и нейромышечных техник в ритмическом режиме, динамических мобилизационных техник с осцилляторным компонентом, манипуляционной техники на шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, а также упражнений на целенаправленную реципрокную тренировку мышц мышечно-сухожильно-фасциальных ремней туловища, динамическое пространственное растяжение антагонистов, кинестетическую и координаторную тренировку приводит не только к значимому уменьшению болевого синдрома за счет устранения биомеханической дисфункции позвоночника, но и достоверно повышает функциональную активность префронтальной коры ГМ, ускоряя процессы целенаправленного внимания, принятия решения, увеличивая объем оперативной памяти.

Литература

1. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 264 с.
2. Кузнецова, Е.А. Изменения когнитивных вызванных потенциалов (Р300) при хронических ежедневных головных болях / Е.А. Кузнецова, Э.З. Якупов // Казан. мед. журн. — 2011 — Т. 92, № 1. — С. 17–19.

3. Рачин, А.П. Изменение параметров вызванного потенциала P300 в зависимости от степени обострения болевого синдрома / А.П. Рачин, А.А. Аверченкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2012. — № 2. — С. 52–55.

4. Cognition and emotional decision-making in chronic low back pain: an ERPs study during Iowa gambling task / S. Tamburin [et al.] // Front. Psychol. — 2014. — Vol. 5. — P. 1–11.

5. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function / D.A. Seminowicz [et al.] // J. Neurosci. — 2011. — Vol. 1, № 20. — P. 7540–7550.

6. Event-related evoked potential responses (P300) following epidural methylprednisolone therapy in chronic low back pain patients / O.P. Tandon [et al.] // Anaesthesia. — 1997. — Vol. 52, iss. 12. — P. 1173–1176.

7. Funahashi, S. Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function / S. Funahashi, J.M. Andreau // J. Physiol. — 2013. — Vol. 107, № 6. — P. 471–482.

8. Moseley, G.L. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review / G.L. Moseley, H. Flor // Neurorehabil. Neural. Repair. — 2012. — Vol. 26, № 6. — P. 646–652.

9. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research / O. Moriarty [et al.] // Prog. Neurobiol. — 2011. — Vol. 93, № 3. — P. 385–404.

10. Viewing pictures of a romantic partner reduces experimental pain: involvement of neural reward systems / J. Younger [et al.] // PLoS ONE. — 2010. — Vol. 5, № 10. — e13309.

COGNITIVE EVOKED POTENTIALS (P300) IN THE ASSESSMENT OF MANUAL THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH RECURRENT LOW BACK PAIN

Anatskaia L.N., Svinkovskaya T.V., Zabarovski V.K.

*State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

The dynamic analysis of auditory event-related evoked potentials P300 latencies and amplitudes was performed in patients with recurrent low back pain before and after a course of manual therapy. It was found that the recurrent low back pain lead to a slowdown of cognitive processes and reduce the amount of operative memory in young and middle-aged patients, which reflects the increase of auditory event-related evoked potentials P300 latencies and decrease of its amplitudes. Inclusion in management programme manual therapy led not only to a significant reduction in pain intensity by reduction of musculoskeletal biomechanical dysfunction, but also significantly increases the functional activity of prefrontal cortex, improving focused attention, decision-making and increasing the amount of operative memory.

УДК 616.831-006.8-089

ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Аиузов Р.Г.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. У 843 пациентов после хирургической резекции и лучевой терапии различной степени злокачественности (Grade) первичных глиальных мозговых

новообразований (Grade II были в 346 случаях, 41,1%; Grade III — в 82 случаях, 9,7% и Grade IV — в 415 наблюдениях, 49,2%) рассчитана общая выживаемость (ОВ) методом Каплан–Майер с определением различий по лок-ранговому критерию. На ОВ достоверно влияли ($p < 0,0001$) степень морфологической дифференцировки глиом, их размеры и локализация, а также возраст пациентов. Современные периоперационные диагностические технологии (магнитно-резонансная спектроскопия, диффузионно-тензорная трактография, навигация и нейрофизиологическое картирование мозга) улучшали отдаленные результаты комбинированного лечения высоко злокачественных опухолей ($p = 0,0054$), особенно у пациентов в возрасте до 60 лет ($p = 0,0378$).

Введение. Общее количество пролеченных в течение 17 лет пациентов с мозговыми новообразованиями в Республике Беларусь (РБ) насчитывает более 16 тыс. Показатель впервые выявленных ОГМ составил в среднем 7,6 на 100 тыс. взрослого населения [1]. В гистологической структуре ОГМ преобладали нейроэпителиальные новообразования. Среди них большинство от всех хирургически резецированных ОГМ в РБ (58,7%) составили глиомы. Показатели выживаемости пациентов с ОГМ, по данным большинства зарубежных и русскоязычных литературных источников, характеризовали в основном влияние на исходы заболевания различных режимом облучения и химиотерапии глиом [2–5]. Исходы заболевания в меньшей мере зависели от морфологии и степени злокачественности ОГМ, их размеров и локализации, пола и возраста, выраженности неврологических нарушений и общего клинического статуса до хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде [6–9].

Цель работы — оценка влияния размеров и распространенности ОГМ, гистологических особенностей и степени морфологической дифференцировки мозговых глиом, возраста и пола пациентов, а также современных методов диагностики и хирургического лечения на отдаленные результаты комбинированного лечения новообразований.

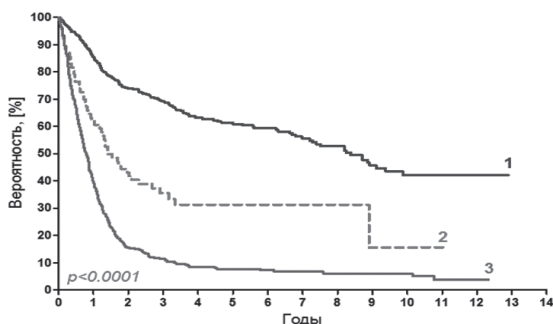
Материалы и методы. Наблюдались 843 пациента (444 мужчин и 399 женщин в возрасте от 17 до 76 лет) с глиальными ОГМ различной степени злокачественности, которые были прооперированы в НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, а затем в РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2003–2014 гг. Локализация и виды ОГМ определялись согласно Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Степень злокачественности (Grade) устанавливалась по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) путем обязательного морфологического исследования полученного операционного материала. Всего было 843 глиомы Grade II–IV. Среди 346 (или 41,1%) ОГМ Grade II было 15 плеоморфных ксантоастроцитом (1,5% от всех глиом), 79 (9,4%) фибриллярных астроцитом, 48 (5,7%) протоплазматических астроцитом, 47 (5,7%) фибриллярно-протоплазматических астроцитом, 19 (2,2%) гемистоцитарных астроцитом, 62 (7,4%) олигодендроглиомы и 78 (9,2%) олигоастроцитом. Среди глиом Grade III (82, или 9,7%) выявлено 61 (7,2%) анапластическая астроцитомы 10 (1,2%) анапластических олигодендроглиом и 11 (1,3%) анапластических олигоастроцитом. Опухоли Grade IV (415, или 49,2% от всех глиом) были представлены глиобластомами.

Продолжительность жизни пациентов определялась от даты выполнения хирургического вмешательства до смерти от любой причины и по их состоянию на

31.12.2014. Дооперационная диагностика пациентов ранее осуществлялась методами рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ); в последние годы она дополнялась магнитно-резонансной спектроскопией (МРС), диффузионно-тензорной трактографией (ДТТГ). Использование в процессе современных нейрохирургических вмешательств навигации, а также нейрофизиологического картирования моторных центров и проводящих путей головного мозга обеспечивало максимальное удаление глиом в пределах их анатомической доступности и физиологической дозволенности операций. Рассчитана общая выживаемость у 843 пациентов методом Каплан–Майер с определением различий с помощью лок-рангового критерия.

Результаты и их обсуждение. Среди всех 843 оперированных пациентов с ОГМ оказались живы 258 человек ($21,3 \pm 2,1\%$): 1-, 2-, 3-, 5- и 10-летняя вероятность ОВ составила соответственно $60,9 \pm 1,7$; $42,2 \pm 1,7$; $37,6 \pm 1,8$; $32,3 \pm 1,8$ и $22,7 \pm 2,0\%$ при медиане выживаемости (МВ) 1,42 года. Достоверного влияния пола пациентов на показатели ОВ не отмечено ($p = 0,9885$). Среди 431 пролеченного пациента обоих полов моложе 60 лет живы 196 ($24,9 \pm 2,6\%$): 1-, 3- и 5-летняя ОВ составила $67,4 \pm 1,8$; $43,8 \pm 1,9$ и $37,9 \pm 2,6\%$. Среди 412 пациентов в возрасте 60 лет и старше живы 62 ($5,6 \pm 4,6\%$). ОВ была у них соответственно $33,8 \pm 3,7$; $12,4 \pm 4,0$ и $9,1 \pm 4,2\%$ ($p < 0,0001$). Среди 470 пациентов с поражением одной доли мозга к моменту контрольного обследования жив 171 человек ($26,5 \pm 3,0\%$): 1-, 3- и 5-летняя ОВ составила $64,6 \pm 2,2$; $44,3 \pm 2,3$ и $38,4 \pm 2,5\%$. Среди 373 пациентов с глиомами, распространяющихся на 2 и тем более 3 анатомические области мозга, а также в его глубокие отделы, живы 87 человек ($14,9 \pm 3,4\%$). ОВ была у них соответственно $56,2 \pm 2,6$; $29,3 \pm 2,7$ и $24,5 \pm 2,9\%$ ($p < 0,0001$).

Достоверное влияние на показатели эффективности хирургического и лучевого лечения у всех 843 пациентов с мозговыми глиомами имели особенности их гистологии и степень морфологической дифференцировки (рисунок 1).

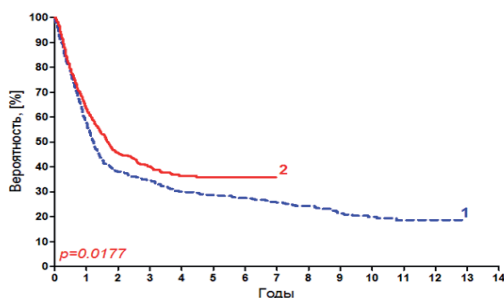


1 — ОВ среди 346 пациентов с глиомами Grade 2; 2 — ОВ среди 82 пациентов с глиомами Grade 3; 3 — ОВ среди 414 пациентов с глиомами Grade 4

Рисунок 1. — Общая выживаемость пациентов с глиомами головного мозга при разной степени их злокачественности

Среди 346 пациентов с ОГМ Grade II живы к концу 2014 г. 185 ($42,2 \pm 3,9\%$): 1-, 3- и 5-летняя ОВ составила у них $85,5 \pm 1,9$; $69,4 \pm 2,5$ и $61,4 \pm 2,8\%$ при МВ 8,39 года. Среди 82 пациентов с ОГМ Grade III живы 27 ($15,7 \pm 11,4\%$). ОВ составила у них соответственно $62,0 \pm 5,6$; $35,5 \pm 5,9$ и $31,3 \pm 6,3\%$ при МВ — 1,42 года. Среди 415 пациентов с ОГМ Grade IV живы 36 человек ($3,8 \pm 3,7\%$): 1-, 3- и 5-летняя ОВ у них составила $40,0 \pm 2,4$; $11,4 \pm 3,0$ и $7,8 \pm 3,4\%$ при МВ 0,80 года. Различия ОВ среди этих трех групп пациентов с той или иной степенью злокачественности ОГМ были статистически достоверны ($p < 0,0001$).

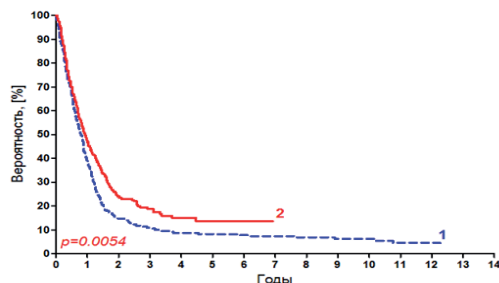
Применение современных технологий (МРС, ДТТГ, НФК, навигации, операционного микроскопа и ультразвуковой диссекции-аспирации) улучшило результаты операций. Среди 389 пациентов, у которых осуществлялась традиционная резекция ОГМ, живы 82 человека ($18,7 \pm 2,3$): 1-, 3- и 5-летняя ОВ была у них $57,7 \pm 1,9$; $34,5 \pm 2,1$ и $28,9 \pm 2,3\%$ при МВ 1,22 года. В общей когорте 454 пациентов с глиальными ОГМ, резецированных с использованием новых методов периоперационных исследований, живы 176 ($35,8 \pm 2,5\%$) при МВ 1,68 года. ОВ составила у них соответственно $63,4 \pm 2,3$; $40,2 \pm 2,4$ и $35,8 \pm 2,5\%$ ($p = 0.0177$). Эти данные представлены на рисунке 2.



1 — ОВ среди 389 пациентов, оперированных в 2003–2008 гг.; 2 — ОВ среди 454 пациентов, оперированных в 2009–2013 гг.

Рисунок 2. — Общая выживаемость пациентов со всеми мозговыми глиомами в разные периоды их лечения

Выживаемость при применении более совершенных методов хирургического лечения достоверно улучшалась у пациентов с высокзлокачественными глиомами Grade III–IV (рисунок 3). Так, среди 229 пациентов, у которых хирургические вмешательства осуществлялись до 2009 г., живы 14 человек ($4,6 \pm 3,8\%$): 1-, 3- и 5-летняя ОВ составила у них $39,1 \pm 3,2$; $11,0 \pm 3,4$ и $8,3 \pm 3,6\%$. Среди 268 пациентов с аналогичной степенью злокачественности глиом, оперированных после 2009 г., живы 49 ($13,8 \pm 3,7\%$). ОВ была у них соответственно $47,6 \pm 3,1$; $18,7 \pm 3,3$ и $13,8 \pm 3,7\%$ ($p = 0,0054$).

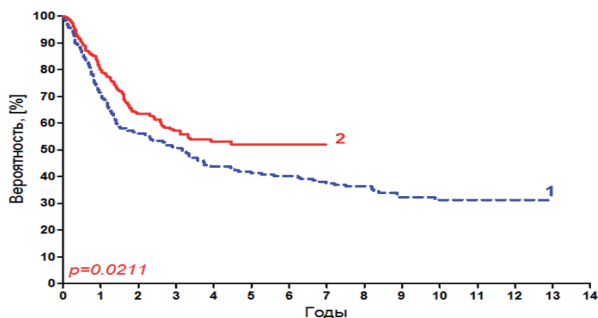


1 — ОВ среди 229 пациентов, оперированных в 2003–2008 гг.; 2 — ОВ среди 268 пациентов, оперированных в 2009–2013 гг.

Рисунок 3. — Общая выживаемость пациентов с высокозлокачественными мозговыми глиомами в разные периоды их лечения

Использование новых периоперационных и хирургических технологий не оказало существенного влияния при резекции низкоквалифицированных глиом. Эти новообразования достаточно хорошо отличались по цвету и консистенции от здоровой мозговой ткани и их хирургическая резекция не требовала использования значительного увеличения операционного микроскопа и нейрофизиологического контроля.

Установлено влияние современных методов нейрохирургических вмешательств на общую выживаемость пациентов обоих полов в зависимости от их возраста. У 242 пациентов моложе 50 лет, оперированных в 2009–2013 гг., среди которых живы 134 ($52,1 \pm 3,5\%$), 1-, 3- и 5-ти летняя ОВ составила $80,1 \pm 2,6$; $57,2 \pm 3,3$ и $52,1 \pm 3,5\%$. В то же время за период 2003–2008 гг. у 189 пациентов (среди них живы 62 человека, $31,3 \pm 3,9\%$) ОВ была соответственно $71,4 \pm 3,3$; $50,8 \pm 3,5$ и $41,8 \pm 3,6\%$. При этом установлена статистически достоверная разница этих показателей ($p = 0,0211$), что отражено на рисунке 4.



1 — ОВ среди 189 пациентов, оперированных в 2003–2008 гг.; 2 — ОВ среди 242 пациентов, оперированных в 2009–2013 гг.

Рисунок 4. — Общая выживаемость у пациентов с мозговыми глиомами в возрасте до 50 лет в разные периоды их лечения

Общая выживаемость пациентов 50 лет и старше независимо от технологии выполненного оперативного вмешательства не имела достоверных различий. Так, среди 200 пациентов, оперированных до 2008 г., в этом возрасте (среди которых живы только 20 человек, $7,2 \pm 4,6\%$) 1-, 3- и 5-ти летняя ОВ составила $44,8 \pm 3,5$; $19,1 \pm 3,8$ и $16,6 \pm 4,0\%$. Из 212 пациентов, оперированных после 2008 г., живы 42 человека ($17,0 \pm 3,9\%$), ОВ составила у них соответственно $44,6 \pm 3,4$; $20,6 \pm 3,6$ и $17,0 \pm 3,9\%$.

Глиальные опухоли головного мозга встречаются с частотой 5–6 случаев на 100 тыс. населения в год [10]. Глиобластомы (ГБ) являются наиболее частыми ОГМ у взрослых пациентов. Они составляют более 40% всех ОГМ и 80% среди всех высокозлокачественных глиом (ВЗГ); ежегодная их заболеваемость имеет место в 3–5 случаях на 100 тыс. взрослого населения и 18 случаев на 100 тыс. для лиц старше 65 лет [11, 12]. Наилучшие результаты лечения ГБ достигались при максимально возможном удалении опухоли с последующей лучевой и химиотерапией. При этом 5-летняя ОВ не превышала 10% [13–15]. Среди 267 пациентов с ГБ медиана ОВ составила 10,7 мес., а в возрасте старше 60 лет — 16,4 мес. По данным ряда исследований, в Европе и Северной Америке 5-летняя ОВ при ГБ составила 10%. При анапластических астроцитомах ОВ была выше и составила 27% [16, 17]. По данным РНПЦ онкологии и медицинской радиологии, среди пациентов с анапластическими астроцитомами 1- и 3-летняя ОВ составила $86,0 \pm 6,5$ и $68,4 \pm 12,4\%$, а при глиобластомах — $32,0 \pm 5,3$ и $3,3 \pm 2,8\%$ с МВ 8,4 мес. [18].

Низкозлокачественные глиомы (НЗГ) составляют менее 14% всех глиом; 5-летняя ОВ находилась в пределах 70%, а 10-летняя ОВ в 40–50% [7]. В результате анализа 5037 случаев НЗГ 10-летняя ОВ пациентов в возрасте до 16 лет составила 86%, 16–39 лет — 61%, 40–64 лет — 40% и старше 65 лет — 10%. По данным международных исследований, 5-летняя ОВ при пилоцитарной астроцитоме составила 94,1%, при протоплазматической и фибриллярной астроцитоме — 47,6% [19]. По данным отечественных врачей-онкологов, при диффузных астроцитомах 1- и 3-летняя ОВ составила $95,2 \pm 1,7$ и $81,6 \pm 13,2\%$. Среди 22 человек с анапластическими астроцитомами 1- и 3-летняя ОВ составила $86,0 \pm 6,5$ и $68,4 \pm 12,4\%$, а при глиобластомах МВ была 8,4 мес. при 1-летней ОВ $32,0 \pm 5,3\%$ и 5-летней — $3,3 \pm 2,8\%$. Только 9–10% пациентов пережили 5-летний период наблюдения [18].

Благоприятными прогностическими факторами в отношении ОВ пациентов с глиомами оказался возраст младше 60 лет и полное удаление опухоли. Неблагоприятное значение имели низкий клинический статус пациента по шкале Карновского, ментальные и неврологические нарушения, пожилой возраст, большой объем новообразований, их распространение на 2 и более доли мозга, высокая степень злокачественности г[2–4]. Плохому прогнозу также способствовали срединная и глубокая локализация ОГМ [9, 10, 15]. Было рекомендовано определять степень объема удаления ВЗГ индивидуально для каждого пациента, основываясь на оценке пользы и риска в каждом отдельном случае [20–22]. В то же время все больше данных свидетельствовало о том, что тотальная резекция новообразования улучшала результаты хирургического лечения, и даже удаление как минимум 78% объема опухоли ассоциировалось с повышением общей выживаемости.

Заключение. После удаления и послеоперационной лучевой терапии 843 глиальных опухолей головного мозга различной морфологии и степени злокачественности 1-, 3-, 5- и 10-летняя общая выживаемость пациентов составила соответственно

60,9; 37,6; 32,3 и 22,7% с медианой выживаемости 1,42 года. Достоверного влияния пола пациентов на показатели ОБ не отмечено ($p = 0,9885$). В возрасте старше 50–60 лет показатели ОБ оказались хуже, чем у пациентов активного трудоспособного возраста ($p < 0,0001$). На ОБ влияла степень злокачественности глиом ($p < 0,0001$).

При глиомах Grade II 1-, 3- и 5-летняя ОБ была соответственно 85,5; 69,4 и 61,4% с МВ 8,39 года. При глиомах Grade III ОБ составила 62,0; 35,5 и 31,3% с МВ 1,42 года. При глиомах Grade IV — 40,1; 11,4 и 7,8% с МВ 0,8 года. Распространение ОГМ в медиальные и глубокие отделы головного мозга, а также на 2 и более доли его больших полушарий не позволяло осуществить удаление всего визуально определяемого объема ОГМ и статистически достоверно ($p < 0,0001$) ухудшало отдаленные результаты комбинированного лечения.

Применение во время оперативных вмешательств современных периперационных технологий (магнитно-резонансной спектроскопия, диффузионно-тензорной трактографии, навигации и нейрофизиологическое картирование мозга) улучшало отдаленные результаты лечения ОГМ. У пациентов, оперированных до 2009 г. 1-, 3- и 5-летняя ОБ составила 57,7; 34,5 и 28,9% при МВ 1,22 года, а после 2009 г. — 63,4; 40,2 и 35,8% ($p = 0,0177$) соответственно. Однако эффективность новых хирургических технологий отмечена у пациентов в возрасте младше 50–60 лет.

Литература

1. Внутрочерепные опухоли (эпидемиология, диагностика, лечение) / Е.А. Короткевич [и др.]. — Минск: ООО «Бизнесофсет», 2013. — 160 с.
2. Выживаемость больных первичными злокачественными новообразованиями центральной нервной системы в Архангельской области. Популяционно-когортное исследование / А.А. Дяченко [и др.] // Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики. — 2013. — № 3. — С. 13–24.
3. Prognostic factors for anaplastic astrocytomas / A. Compostella [et al.] // J. Neurooncol. — 2007. — Vol. 81, № 3. — P. 295–303.
4. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma / T. Gorlia [et al.] // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 61, № 1. — P. 29–38.
5. Improved survival time trends for glioblastoma using SEER 17 population-based registries / M. Koshy [et al.] // J. Neurooncol. — 2012. — Vol. 107, № 1. — P. 207–212.
6. Villa, S. Radiation and concomitant chemotherapy for patients with glioblastoma multiforme / S. Villa, C. Balaca, S. Comas // Clin. J. Cancer. — 2014. — Vol. 33, № 1. — P. 25–31.
7. Claus, E.B. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas, data from the SEER program / E.B. Claus, P.B. Black // Cancer. — 2006. — Vol. 106, № 6. — P. 1358–1363.
8. Patterns of care and survival for patients with glioblastoma multiforme / K.R. Yabroff [et al.] // Neuro-Oncol. — 2012. — Vol. 14, № 3. — P. 351–359.
9. Treatment of elderly patients with glioblastoma. A systemic evidence-based analysis / O.J. Zarnett [et al.] // J.A.M.A. Neurol. — 2015. — Vol. 72, № 5. — P. 589–596.
10. Primary brain tumors in adults / D. Ricard [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 379, № 9830. — P. 1984–1996.
11. Pattern of care and effectiveness of treatment for glioblastoma patients in the real world / A.A. Brandes [et al.] // Neuro-Oncol. Pract. — 2014. — Vol. 1, № 4. — P. 166–171.
12. Epidemiology of glial and non-glial tumors in Europe / E. Grocetti [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2012. — Vol. 48, № 10. — P. 1532–1542.
13. Dhermain, F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches // F. Dhermain // Clin. J. Cancer. — 2014. — Vol. 33, № 1. — P. 16–24.

14. Hottinger, A.F. Standards of care and novel approach in the management of glioblastoma multiforme / A.F. Hottinger, R. Stupp, K. Homisio // Clin. J. Cancer. — 2014. — Vol. 33, № 1. — P. 32–39.
15. Patterns of care in elderly glioblastoma patients / F.M. Iwamoto [et al.] // Ann. Neurol. — 2008. — Vol. 64, № 6. — P. 628–634.
16. Patterns of care and outcome among elderly individuals with primary malignant astrocytoma / J.S. Barnholtz-Sloan [et al.] // J. Neurosurg. — 2008. — Vol. 108, № 4. — P. 642–648.
17. Wolbers, J.G. Novel strategies in glioblastoma surgery / J.S. Wolbers // Clin. J. Cancer. — 2014. — Vol. 33, № 1. — P. 3–15.
18. Синайко, В.В. Комбинированное и комплексное лечение пациентов с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга / В.В. Синайко // Онколог. журн. — 2015. — Т. 9, № 4. — С. 83–95.
19. Relative survival of patients with supratentorial low-grade gliomas / N.R. Smoll [et al.] // Neuro-Oncol. — 2012. — Vol. 14, № 8. — P. 1062–1069.
20. Gross total but not complete resection of glioblastoma prolongs survival in era of radiochemotherapy / F.W. Kleith [et al.] // Ann. Oncol. — 2013. — Vol. 24, № 12. — P. 3117–3123.
21. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery / N.F. Marco [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2014. — Vol. 32, № 8. — P. 774–782.
22. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas / N. Sanai [et al.] // J. Neurosurg. — 2011. — Vol. 115, № 1. — P. 3–8.

THE INFLUENCE OF PERIOPERATIVE DIAGNOSTIC AND SURGICAL TECHNOLOGY FOR THE RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF BRAIN GLIOMAS

Ashurov R.G.

*State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

In 843 patients after surgical resection and radiotherapy of primary glial brain tumors Grade II (346 or 41.1%), Grade III (82 or 9.7%) и Grade IV (415 or 49.2%) overall survival (OS) was calculated by Kaplan–Maier analysis with log-rank test. A reliable correlation ($p < 0.0001$) was found between gliomas of low and high grade malignancy, in capable and senile age of patients, multifocal and one cerebral lobe tumor locations. The modern perioperative technology (magnetic-resonance spectroscopy, diffusion-tensor imaging fiber tractography, neuronavigation, electrical cerebral mapping and microneurosurgery) was associated with good survival in the cases of high grade gliomas ($p = 0.0054$) especially in patients until 60 years ($p = 0.0378$).

АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ

Борисенко А.В.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Автором предлагается алгоритм применения мануальной терапии у пациентов с синдромом позвоночной артерии, учитывая патофизиологические

механизмы развития дисциркуляции в вертебрально-базиллярном бассейне артерий и ведущего клинического синдрома, доказывається его эффективность.

Клинические проявления при синдроме позвоночных артерий (СПА) включают в себя головные боли напряжения, вестибулярные нарушения, зрительные и глазодвигательные расстройства, нарушения статики и координации движений, вегетативную дисфункцию и другие неврологические симптомы [1–4].

Среди причин СПА значительная роль отводится дегенеративно-дистрофическим изменениям в шейном отделе позвоночника, а также морфологическими изменениями в позвоночных артериях (стеноз, окклюзия, деформация, аномалии артерий). Изменения экстра- и интракраниальных артерий в сочетании с остеохондрозом шейного отдела позвоночника и патобиомеханическими нарушениями могут существенно ухудшать гемодинамику в вертебробазиллярном бассейне. Компрессия позвоночной артерии в отверстии поперечного отростка позвонка может быть обусловлена остеофитами и унковертебральным артрозом [1–3, 5].

Патологическая импульсация из дистрофически измененных позвоночных двигательных сегментов (ПДС) вызывает локальный и отраженный болевой синдром, реакции со стороны мышц, сосудов, висцеральных органов и других тканей, приводя к формированию мышечно-тонических, нейроваскулярных и нейроциркуляторных нарушений, и также может приводить к развитию СПА [1–3].

Среди методов лечения СПА наряду с медикаментозным лечением особое место занимает мануальная терапия (МТ), которая по современным представлениям рассматривается как научно обоснованный метод лечения вертеброгенного болевого синдрома, коррекции патобиомеханических нарушений в ПДС, улучшения гемодинамики в вертебробазиллярном бассейне. Эффективность лечебных приемов МТ при СПА отмечается многими авторами [1, 2, 6].

Между тем при МТ, как и при других методах лечения, могут возникнуть различные неблагоприятные реакции и осложнения. Практически все они связываются с проведением толчковых манипуляций. Чаще всего это усиление головокружения, головные боли, тошнота, рвота, нарушения кровообращения в вертебробазиллярной системе артерий (ВБСА). Осложнения при манипуляциях связаны не только с механическим повреждением позвоночной артерии, но также с раздражением нервно-сосудистого пучка и обусловленным этим рефлекторным спазмом сосудов [1].

Использование «мягких» нейромышечных техник МТ позволяет избегать возможных осложнений [7]. Между тем в настоящее время недостаточно разработаны методики и алгоритмы их применения в лечении СПА с учетом современных представлений о патофизиологических механизмах формирования этой патологии.

Цель работы — изучение эффективности МТ у пациентов с СПА, разработка алгоритма применения МТ при различных патогенетических вариантах СПА и его апробацию в клинике.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 160 пациентов с клиническими проявлениями СПА. В клинической картине заболевания у всех пациентов выявлялись головные боли, кохлеовестибулярные и зрительные нарушения. Средний возраст пациентов составил $47,2 \pm 2,4$ года. В основную группу вошли 100 пациентов с клиническими проявлениями СПА. У 40 пациентов основной группы наряду с традиционным медикаментозным лечением клинических проявлений СПА, включалась МТ. У 60 пациентов основной группы комплексное лечение СПА про-

водилось с использованием разработанного «Алгоритма применения МТ при различных патогенетических вариантах СПА». МТ проведена у 54 пациентов этой группы. В группу сравнения вошли 40 пациентов с СПА, которым проводилась традиционная медикаментозная терапия. Пациенты были сопоставимы по возрасту и основным клиническим проявлениям заболевания с основной группой.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее неврологический осмотр и мануальную диагностику, рентгенографию шейного отдела позвоночника в передне-задней и боковой проекциях, а также функциональную спондилографию (сгибание и разгибание) в боковой проекции. Для исследования циркуляции крови в ВБСА использовалось дуплексное сканирование (ДС) экстракраниальных сегментов позвоночных артерий. Исследование вестибулярной функции проводилось с использованием функциональных нагрузочных тестов. Параметры, характеризующие состояние вертикальной позы (ВП), изучались с помощью подвижной стабилметрической платформы.

Результаты и их обсуждение. Комплексное обследование позволяло определить патофизиологические механизмы развития дисциркуляции в ВБСА, стадию СПА и возможность применения МТ. При назначении МТ учитывалось наличие противопоказаний для применения различных лечебных техник МТ.

Исследования позволили установить, что у всех пациентов с СПА при мануальной диагностике (МД) выявляются патобиомеханические нарушения в ПДС шейного и грудного отделов позвоночника, мышцах и фиброзных тканях шейно-плечевой области. У 91,2% пациентов с клиническими проявлениями СПА выявляются дегенеративно-дистрофические изменения в шейном отделе позвоночника; выраженные изменения, соответствующие III стадии шейного остеохондроза, выявляются у 47,3%, и IV стадии у 5,4% пациентов, в 32,0% случаев определяется аномалия Киммерле. По данным ДС брахиоцефальных артерий, дисциркуляции в вертебрально-базиллярном бассейне артерий, обусловленные экстаравазальной компрессией позвоночных артерий дегенеративными изменениями шейного отдела позвоночника, выявляются в 42,0% случаев. Данные, полученные при исследовании ВП на стабилметрической платформе, изучении вестибулярной функции с использованием функциональных нагрузочных тестов, свидетельствуют, что у всех пациентов с клиническими проявлениями СПА выявляются вестибулярные нарушения в субкомпенсированной форме, обусловленные дисциркуляцией в вертебрально-базиллярном бассейне артерий. У всех пациентов с СПА по данным изучения вестибулярной функции выявлены изменения показателей, свидетельствующие о наличии одностороннего периферического вестибулярного поражения, вызванного патологической афферентацией, обусловленной дегенеративно-дистрофическими изменениями в ПДС шейного отдела позвоночника, в мышцах и фиброзных тканях шеи.

По результатам неврологического обследования, мануальной диагностики, рентгенологического обследования, доплерографического исследования брахиоцефальных артерий можно сделать вывод, что компрессионный фактор в той или иной степени мог участвовать в формировании дисциркуляции в вертебрально-базиллярном бассейне артерий у всех обследованных пациентов. В то же время нельзя исключить, что у части пациентов, у которых не были выявлены рентгенологические признаки остеохондроза позвоночника (9,2%), аномалии строения шейного отдела позвоночника, нестабильность ПДС, стенозирующее атеросклеротическое по-

ражение брахиоцефальных артерий, но были выявлены нейродистрофические изменения в мышцах и фиброзных тканях шеи, регионарный постуральный мышечный дисбаланс имеет место преобладание ангиоспастического фактора, связан с раздражением ноцицептивных и проприоцептивных рецепторов в области пораженных ПДС и во вторично развивающихся на фоне дегенеративно-дистрофического поражения ШОП изменениях в мышцах и фиброзных тканях шеи.

Изучение эффективности применения «нейромышечных» техник МТ у 40 пациентов с СПА основной группы показало, что включение МТ в комплексное лечение СПА увеличивает эффективность лечения с 65,0 до 75,0%.

Анализ результатов лечения и обследования в этой группе пациентов, позволил выделить неврологические синдромы, анатомические особенности строения шейного отдела позвоночника, морфофункциональные изменения в ПДС шейного отдела позвоночника, мышцах и фиброзных тканях шеи, гемодинамические изменения, которые, с одной стороны, определяют патогенетические механизмы развития дисциркуляции в ВБСА, клинику заболевания, а с другой — влияют на результативность применения МТ. Среди клинических синдромов — это вестибулярные нарушения и атаксия. Среди анатомических особенностей строения — это аномалия Киммерле. Среди морфофункциональных нарушений — это комплекс патобиомеханических нарушений в ПДС шейного отдела позвоночника и фиброзных тканях шеи. Среди гемодинамических — экстравазальная компрессия ПА, стенозирующее ($>20,0\%$) атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, гемодинамически значимая асимметрия кровотока позвоночной артерии ($>50,0\%$). На основании полученных данных, а также с учетом «Клинико-анатомической классификации подтипов СПА» [8], в которой описываются основные патогенетического механизма развития дисциркуляции в ВБСА, разработан «Алгоритм применения МТ при различных патогенетических вариантах СПА. Согласно ему МТ у пациентов с СПА проводится с учетом ведущего патогенетического механизма развития дисциркуляции в ВБСА.

Алгоритм применения МТ при лечении СПА:

1. Сбор анамнеза.
 2. Неврологическое и нейроортопедическое обследования.
 3. Оценка данных нейрофизиологических исследований:
 - обзорная и функциональная рентгенография шейного отдела позвоночника (обязательно);
 - дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (обязательно);
 - МРТ шейного отдела позвоночника (рекомендуется);
 - МРТ головного мозга (рекомендуется);
 - транскраниальная доплерография (рекомендуется);
 - вестибулометрия (рекомендуется).
 4. Оценка данных неврологического, нейроортопедического, рентгенологического, нейрофизиологического обследований.
 5. Определение возможности проведения и необходимых нейромышечных техник МТ с учетом противопоказаний и возможных осложнений.
 6. Проведение курса МТ.
- Применение МТ лечения различных подтипов СПА:
- типичный-рефлекторный — МТ проводится в полном объеме;

- вестибулярный — МТ проводится в подострый период заболевания при отсутствии системных головокружений;
- атактический — МТ не проводится;
- СПА при вертебральных и сосудистых аномалиях - не проводятся манипуляции на верхнешейных позвоночно-двигательных сегментах и кранивертебальном переходе;
- гемодинамический — манипуляции на шейных ПДС не проводятся.

Основные техники МТ:

- манипуляции;
- мобилизации;
- мягкотканые техники (разминание, растягивание);
- глубокое поперечное трение;
- соединительнотканый массаж;
- нейромышечные техники.

Основные правила проведения МТ у пациентов с СПА:

- в течение всего сеанса МТ и 10–15 мин после пациент должен лежать на кушетке;
- первые 2–3 сеанса лечебные воздействия должны ограничиваться легким массажем, мобилизацией ПДС, постизометрической релаксацией мышц;
- предпочтение отдается мягкотканым техникам МТ;
- манипуляции проводятся только при условии их безболезненности;
- первые 2–3 сеанса манипуляции проводятся только на ПДС цервикоторакального перехода, грудного и поясничного отделов позвоночника;
- манипуляции на шейных ПДС проводятся только при достижении положительной динамики общего состояния пациента;
- при манипуляциях на шейных ПДС исключаются положения разгибания;
- сеансы МТ проводятся 2–3 раза в неделю;
- курс лечения составляет в среднем 4–6 сеансов.

Была проведена клиническая апробация разработанного «Алгоритма применения МТ при различных патогенетических вариантах СПА». В группу вошли 60 человек. Средний возраст составил $46 \pm 2,3$ года. Лечение проводилось с учетом клинических проявлений болезни и ведущего патогенетического механизма развития дисциркуляции в ВБСА и предложенной клинко-анатомической классификации подтипов СПА. МТ проводилась с учетом уточненных нами показаний и противопоказаний к проведению МТ у пациентов с СПА, основных правил проведения, разработанных нами рекомендаций по проведению МТ в зависимости от ведущих патогенетических механизмов развития дисциркуляции в ВБСА. МТ не проводилась у пациентов, которые были отнесены к «атактической» подгруппе СПА (6 пациентов). Группу сравнения составили 40 пациентов с СПА (средний возраст — $45 \pm 3,1$ года), у которых проводилась традиционная медикаментозная терапия.

Клиническая апробация показала, что использование разработанного «Алгоритма применения МТ при различных патогенетических вариантов СПА» достоверно повысило эффективность лечения пациентов с СПА на 18,3%. При этом значительное улучшение наблюдалось у 16,67% пациентов основной группы (в группе сравнения — 7,5%), улучшение — у 66,66% (в группе сравнения — 57,5%). По данным вестибулометрии применение «алгоритма» у пациентов с СПА привело

к значимому уменьшению выявления провокационного нистагма в тестах. В тех случаях, когда провокационный нистагм выявлялся, значительно увеличилась латентность нистагмической реакции, что указывает на развитие компенсации вестибулярных нарушений.

Заключение. Таким образом, исследование позволило изучить патофизиологические механизмы развития дисциркуляции в ВБСА у пациентов с клиническими проявлениями СПА, разработать «Алгоритм применения МТ при различных патогенетических вариантах СПА» и показать его эффективность у пациентов СПА.

Литература

1. Лихачев, С.А. Мануальная терапия неврологических синдромов шейного остеохондроза / С.А. Лихачев, Ф.В. Борисенко, И.А. Борисов. — Витебск, 2001. — 138 с.
2. Нефедов, А.Ю. Диагностика вертебурально-базиллярной недостаточности (этиология, патофизиология и мануальная терапия) / А.Ю. Нефедов, А.Б. Ситель // Мануальная терапия. — 2015. — № 2 (58). — С. 50–59.
3. Ситель, А.Б. Мануальная терапия / А.Б. Ситель // Мануальная терапия. — 2015. — № 3 (59). — С. 31–51.
4. Ситель, А.Б. Комплексная оценка неврологических проявлений и ограничения жизнедеятельности у больных со спондилогенной вертебрально-базиллярной недостаточностью / А.Б. Ситель // Мануальная терапия. — 2016. — № 1 (61). — С. 14–22.
5. Влияние дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника на нарушение гемодинамики в вертебрально-базиллярной системе / А.Б. Ситель [и др.] // Мануальная терапия. — 2010. — № 1 (37). — С. 10–21.
6. Тянь, В.Н. Комплексная терапия цереброваскулярных расстройств, обусловленных вертеброгенными причинами / В.Н. Тянь, В.С. Гойденко // Мануальная терапия. — 2011. — № 4 (44). — С. 19–25.
7. Борисенко, А.В. Современные техники мануальной терапии и нейрофизиологические механизмы их лечебного действия / А.В. Борисенко // Мануальная терапия. — 2009. — № 4 (36). — С. 3–9.
8. Клинические подтипы синдрома позвоночной артерии / С.А. Лихачев [и др.] // Неврология и нейрохирургия Вост. Европа. — 2014. — № 2 (22). — С. 17–32.

ALGORITHM OF USING MANUAL THERAPY IN PATIENTS WITH VERTEBRAL ARTERY SYNDROME

Borisenko A.V.

*State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

Author is suggesting the algorithm of using manual therapy in patients with vertebral artery syndrome considering pathophysiological mechanisms of development of discirculation in the vertebrobasilar pool and the leading clinical syndrome; proves its effectiveness.

СПЕКЛ-ОПТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМЕХАНИЧЕСКИХ И МИКРОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ НЕРВОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С НЕЙРОПАТИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Василевская Л.А., Нечипуренко Н.И.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Исследовали спекл-оптические нарушения сократительной активности скелетных мышц и кожной микрогемодинамики (МГД) у пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и периферических нервов верхних конечностей с нейропатическим болевым синдромом. В исследовании приняли участие 33 пациента, разделенные на основную (21 человек) и группу сравнения (11 человек). До и после операции пациентам назначали лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию, антигипоксанты и антиоксиданты, препараты альфа-липоевой кислоты и улучшающие нервно-мышечную передачу. Пациенты основной группы дополнительно получали фенибут и внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). Применение ВЛОК и фенибута дополнительно к базисной терапии у пациентов основной группы способствовало улучшению кровенаполнения сосудов микрогемодициркуляторного русла кожных покровов кисти и приводило к некоторым позитивным изменениям контрактильных свойств мышц, иннервируемых травмированным нервом. У пациентов группы сравнения значительных изменений спекл-оптических показателей кожной МГД и сократительной активности мышц не зарегистрировано.

Введение. Исследование биомеханических характеристик скелетных мышц, а именно тонуса покоя, сократительных свойств и релаксационных показателей проводят с целью оценки функционального состояния нервной и мышечной систем организма. Особенно это важно при развитии различных патологических процессов. Существующие шкалы для оценки изменений тонического состояния мышц с целью определения мышечной силы, спастичности, ригидности и других свойств основаны на субъективных ощущениях врача при выполнении пассивных движений в суставах конечностей [1, 2].

Мышечные волокна являются генератором силы. Передача силы при сокращении происходит как вдоль линии действия, так и в направлении окружающих мышц фиброзных футляров и апоневрозов. Мышечная клетка обладает специфическим качеством — сократимостью. Поскольку объем мышцы при ее укорочении практически не изменяется, то сокращение сопровождается увеличением толщины [3]. Эти биомеханические изменения можно зарегистрировать с помощью применения лазерных технологий. В последние годы появились публикации о возможности изучения мышечной активности методом спекл-оптической миографии в эксперименте и клинике с количественной оценкой контрактильных, релаксационных и других свойств мышечных волокон [4–6].

С учетом роли сосудистого фактора в патогенезе заболеваний периферических нервов очевидна необходимость изучения микрогемодинамики (МГД) при этой патологии. В экспериментальных и клинических исследованиях нами показана возможность и перспективность разработки и внедрения методов спекл-оптики, ис-

пользующих когерентные свойства лазерного излучения для изучения биомеханических характеристик мышц и процессов кожной МГД [4]. Изучение функциональных нарушений нейромоторного аппарата и поверхностной микрогемодикуляции, а также оценка эффективности терапии с помощью спекл-оптической диагностики значительно дополняют существующие методы и дают объективную оценку исследуемых процессов, что нашло применение при обследовании пациентов с травматическими и компрессионно-ишемическими повреждениями нервов [7, 8]. Для выявления роли микрогемодикуляторных нарушений известен метод капилляроскопии. Однако этот морфометрический метод отличается большим количеством часто разнонаправленных и неустойчивых показателей, требующих систематизации и продолжительного анализа. В связи с разнообразием факторов, влияющих на состоянии морфометрических показателей капиллярного русла кожи, затруднена и интерпретация динамических сдвигов кожной МГД.

Известен метод лазерной доплеровской флоуметрии, который основан на использовании лазерной спектроскопии, а измерения оцениваются по показателю или индексу микроциркуляции. Природа этого показателя достаточно сложна, поскольку он включает три основных параметра, определяющих уровень капиллярного кровотока: скорость движения эритроцитов, капиллярный гематокрит и плотность функционирующих капилляров. Эти характеристики хотя и взаимосвязаны между собой, но имеют различную размерность, поэтому полученные в результате измерений величины рассматриваются как полук количественные основные характеристики и выражаются в произвольных условных единицах или перфузионных единицах [9, 10]. Кроме того, изменения индекса микроциркуляции, представляющего собой относительный показатель, дают представления о состоянии кровотока преимущественно в капиллярном звене микрогемодикуляторного русла без анализа динамики изменений, происходящих в других его компонентах, а именно в артериолах и венах, от функционального состояния которых значительно зависит общий уровень микрогемодикуляции исследуемых тканей. Более того, в данном методе превалирует оценка функции периваскулярной иннервации, т. е. проводится регистрация измерений и вычисление амплитудно-частотных характеристик осцилляций кровотока в конкретных регуляторных низкочастотных диапазонах. В частности, влияние нейрогенных симпатических ритмов оценивали в диапазоне 0,02–0,06 Гц, миогенных — в диапазоне 0,06–0,15 Гц, дыхательных — в диапазоне 0,15–0,4 Гц, кардиальных — в диапазоне 0,4–1,6 Гц. Для оценки уровня регионального кровотока здоровых тканей и в условиях развития патологических состояний различного генеза наряду с тонкой детализацией составляющих происходящего процесса необходима информация, содержащая интегральную характеристику МГД с учетом реакций и функциональных изменений во всех структурных элементах микрогемодикуляторного русла.

Цель работы — изучение спекл-оптических нарушений биомеханических параметров скелетных мышц и кожной микрогемодинамики и возможности их коррекции при травматическом повреждении плечевого сплетения и периферических нервов верхних конечностей с нейропатическим болевым синдромом.

Материалы и методы. В основную группу пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и нервов верхних конечностей вошел 21 человек (16 мужчин и 5 женщин), в группу сравнения — 11 (10 мужчин и 1 женщина). Сред-

ний возраст пациентов основной группы составил $41,6 \pm 15,2$ года (Shapiro–Wilk $W = 0,92$; $p = 0,59$), в группе сравнения — $40,1 \pm 13,79$ года (Shapiro–Wilk $W = 0,95$; $p = 0,68$). Давность патологии в основной группе была 1 (1–2,5) год, в группе сравнения — 1 год. Нормальные функциональные показатели изучены у 22 практически здоровых добровольцев, средний возраст которых составил $49,4 \pm 13,3$ года. Соотношение мужчин и женщин — 7/15.

Распределение пациентов основной группы было следующим: 8 (38%) пациентов — с травмой плечевого сплетения; 13 (62%) — с травмой нервов верхних конечностей (из них 1 — с нейропатией локтевого нерва, 4 — локтевого и срединного нервов, 5 — срединного нерва, 1 — лучевого и срединного нервов, 2 — локтевого, лучевого и срединного нервов); 16 (76%) пациентов были прооперированы.

Распределение пациентов группы сравнения было следующим: 6 (55%) пациентов — с травмой плечевого сплетения; 5 (45%) — с травмой нервов верхних конечностей (из них 2 — с нейропатией лучевого нерва, 1 — локтевого и срединного нервов, 2 — срединного нерва); 8 (73%) из них были прооперированы.

В клинической картине у всех пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и нервов верхних конечностей отмечались симптомы в виде слабости мышц верхних конечностей разной степени выраженности, чувствительных нарушений, болевого синдрома. Для оценки восприятия пациентом симптоматики в виде боли, гиперестезии, парестезии, жжения, судорог использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) с градуировкой интенсивности симптомов от 0 до 10.

Пациентам основной группы выполняли следующие виды оперативных вмешательств: невролиз — в 8 (50%) случаях, невротизация — в 3 (18,75%), имплантация противоболевого стимулятора — в 2 (12,5%), нейрография — в 1 (6,25%), аутонейропластика — в 2 (12,5%) случаях.

Оперативные вмешательства у пациентов группы сравнения были следующими: невролиз — в 4 (50%) случаях, имплантация противоболевого стимулятора — в 1 (12,5%), нейрография — в 2 (25%), аутонейропластика — в 1 (12,5%) случае.

До и после операции пациентам назначали лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию, антигипоксантами и антиоксидантами, препараты альфа-липоевой кислоты и улучшающие нервно-мышечную передачу. Пациенты основной группы дополнительно получали ГАМК-ергический препарат фенибут и внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), которое осуществляли полупроводниковым лазером «Люзар МП» с длиной волны 0,67 мкм и выходной мощностью 2,5–3 мВт. Курс лечения составлял 7–8 процедур продолжительностью 20 мин и начинался сразу после установления диагноза (2–3 сеанса до операции и 4–5 сеансов со 2-го дня после операции).

Исследования функционального состояния мышц верхних конечностей и кожного кровотока выполнены с использованием лазерной спекл-оптической системы «Speckle-SCAN» [3]. Биомеханические параметры сократительной активности мышц определяли на контралатеральных конечностях в состоянии функционального расслабления и при сокращении мышц (тест покой/сокращение) с оценкой прироста/снижения значений, выраженной в процентах, по отношению к состоянию покоя. Изменения интегральных величин преобразования Фурье (мощность спектра S , полосовой коэффициент Kb , средняя частота спектра $\langle f \rangle$) анализировали в диапазоне частот 10–70 Гц. Расчет спекл-оптических параметров МГД

в кожных покровах кисти и пальцев верхней конечности (S и $\langle f \rangle$) проводили в диапазоне частот 40–1000 Гц. При патологии срединного нерва запись показателей спекл-оптической миограммы выполняли с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти, при повреждении лучевого нерва — с короткого лучевого разгибателя запястья на тыльно-латеральной поверхности предплечья на границе ее средней и нижней трети, локтевого нерва — с мышцы, отводящей мизинец. Для регистрации спекл-оптических показателей кожной МГД приемно-осветительный датчик прибора располагали на ладонной поверхности концевой фаланги 3-го пальца — при патологии срединного нерва, 5-го пальца — при повреждении локтевого нерва, у основания 1-го пальца и на тыльной поверхности кисти — при поражении лучевого нерва. Полученные значения сравнивали с результатами регистрации показателей с поверхности кожи на контралатеральной конечности, а также сопоставляли с данными, установленными у здоровых лиц. Эффективность терапевтических мероприятий оценивали, сравнивая значения исследуемых показателей, полученные на момент госпитализации, и после окончания курса лечения.

При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 6.0. Проверку числовых значений на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Отличные от нормального распределения результаты описывали в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75-й процентиллями, а различия между группами устанавливали с помощью критериев Манна–Уитни. Сравнение наблюдений в одной группе до и после лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение нескольких независимых групп по одному признаку проводили с помощью метода Крускала–Уоллиса. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Динамика оценки болевого синдрома у пациентов до и после лечения в обеих группах представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Динамика субъективных жалоб и выраженности болевого синдрома у пациентов до и после лечения в основной и группе сравнения, Me (25–75 процентиля)

Шкала	Основная группа, n = 21		p	Контрольная группа, n = 11		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ВАШ	4,5 (3,5–6)	4 (2,5–5)	0,028	2 (0–3)	2 (0–3)	>0,05
Примечание — p — статистическая значимость различий внутри группы до и после лечения (критерий Вилкоксона); n — число наблюдений.						

При анализе динамики болевого синдрома у пациентов основной группы по шкале ВАШ до и после лечения установлено достоверное уменьшение его степени ($p = 0,028$). У пациентов группы сравнения разницы по шкале ВАШ до и после лечения не выявлено.

Для определения паттерна показателей спекл-оптической миограммы, характеризующего сократительную активность, изучена динамика биомеханических параметров мышц верхних конечностей в условиях выполнения функциональной пробы «покой-сокращение» у здоровых людей с оценкой амплитуды прироста/сниже-

ния значений полученных результатов. При анализе спектральных характеристик установлено, что в условиях сокращения мышц верхних конечностей по сравнению с состоянием функционального расслабления полосовой коэффициент Kb снижался на 15,6% ($p < 0,001$) на фоне возрастания мощности спектра ($p = 0,05$) со статистически значимым увеличением наиболее устойчивого показателя — средней частоты спектра ($p < 0,001$) (таблица 2).

Таблица 2. — Динамика спекл-оптических показателей тонуса мышц верхних конечностей в условиях их сокращения у здоровых лиц и пациентов с травмой нерва основной группы до и после лечения, Ме (25–75 процентиля)

Спекл-оптические показатели	Здоровые лица	Пациенты с травмой нерва, основная группа, n = 58			
		здоровая сторона		больная сторона	
		до лечения	после ВЛОК + фенибут	до лечения	после ВЛОК + фенибут
	%	%	%	%	%
Мощность спектра S , отн. ед.	21,41 -17,8–68,8 $p = 0,05$	24,3 -3,8–49,4 $p < 0,001$	26,1 -6,6–49,4 $p = 0,0001$	4,62 -14–57,5	3,9 -14,3–69,7 $p = 0,034$
Полосовой коэффициент Kb , отн. ед.	-15,6 -25,2– -2,2 $p < 0,001$	-6,9 -18,9–7,6 $p = 0,011$ $p_1 = 0,026$	-7,9 -18,8–3,9 $p = 0,0003$ $p_1 = 0,088$	-3,0 -14,9–10,0 $p = 0,07$ $p_1 = 0,002$	-3,5 -20,2–6,4 $p = 0,025$ $p_1 = 0,012$ $p_4 = 0,05$
Средняя частота спектра, Гц	0,2 0–0,6 $p < 0,001$	0,1 -0,12–0,3 $p = 0,007$ $p_1 = 0,08$	0,1 -0,1–0,3 $p = 0,006$	0 -0,28–0,3 $p_1 = 0,005$	0 -0,32–0,3 $p_1 = 0,003$ $p_3 = 0,014$
Примечание (здесь и в таблице 3) — p — значения статистически значимы в сравнении с показателями в состоянии функционального покоя; p_1 — со значениями у здоровых лиц; p_2 — со значениями на здоровой конечности у пациентов с травмой нерва до лечения; p_3 — со значениями на здоровой конечности у пациентов с травмой нерва после лечения; p_4 — со значениями на больной конечности у пациентов с травмой нерва до и после лечения; n — количество исследований.					

У пациентов с травматическим повреждением периферических нервов основной группы в условиях выполнения теста покой/сокращение при анализе динамики показателей спекл-оптической миограммы мышц верхних конечностей на стороне поврежденного нерва статистически значимых различий по сравнению с состоянием покоя не установлено. Так, при сокращения мышц наблюдали тенденцию к снижению Kb на 3,0%, к увеличению S на 4,62% при отсутствия динамики средней частоты спектра. При сопоставлении результатов исследования контрактильной функции мышц, зарегистрированных у здоровых лиц и пациентов с травмой нервов на стороне пораженного нерва, у последних по сравнению с нормой выявлена тен-

денция к уменьшению прироста значений мощности спектра ($p_1 > 0,05$), существенное снижение средней частоты спектра ($p_1 = 0,005$), а также возрастание амплитуды прироста полосового коэффициента Kb ($p_1 = 0,002$) в условиях выполнения функциональной пробы покой/сокращение, что позволило оценить наблюдаемый паттерн спекл-оптических параметров как нарушение сократительной функции мышц, иннервируемых поврежденным нервом.

При этом установленное соотношение исследуемых показателей у пациентов основной группы и здоровых лиц сохранялось и после лечения с достоверными различиями сдвигов полосового коэффициента Kb ($p_1 = 0,012$) и средней частоты спектра ($p_1 = 0,003$).

Положительный эффект терапии проявился в том, что сдвиги мощности спектра S и полосового коэффициента Kb во время сокращения мышц в сравнении с состоянием покоя стали достоверными ($p = 0,034$ и $p = 0,025$ соответственно). Кроме того, сравнительный анализ изучаемых процессов на травмированной руке у пациентов основной группы до и после лечения в раннем послеоперационном периоде выявил некоторые позитивные статистически значимые отличия (p_4) параметров контрактных свойств мышц, в частности коэффициента Kb (таблица 2).

Динамика большинства показателей сократительной функции мышц неповрежденной конечности у пациентов основной группы, зарегистрированных при проведении теста покой/сокращение как до, так и после лечения, по направленности сдвигов и количественным изменениям была сопоставима с результатами, установленными у здоровых лиц (таблица 2).

Аналогичный паттерн параметров спекл-оптической миограммы, характеризующий сократительные свойства мышц неповрежденной верхней конечности, наблюдали и у пациентов группы сравнения, что выражалось в достоверных различиях значений большинства параметров в состоянии покоя и при их сокращении (таблица 3).

В отличие от этого на травмированной конечности статистически значимых изменений показателей спекл-оптической миограммы при функциональной пробе покой/сокращение не зарегистрировано, и направленность сдвигов часто была противоположной в сравнении с данными, установленными на контралатеральной конечности и у здоровых людей. При этом амплитуда прироста/снижения значений мощности спектра S ($p_1 = 0,07$), коэффициентов Kb ($p_1 = 0,0002$) отличалась от здоровых лиц и от амплитуды сдвигов этих показателей, наблюдаемых на здоровой конечности: $p_2 = 0,08$ и $p_2 = 0,007$ соответственно. Следовательно и у пациентов группы сравнения паттерн спекл-оптических параметров отражает нарушение сократительной функции мышц при травматическом повреждении периферических нервов.

Эффективность базисной терапии проявилась в изменении направленности сдвигов амплитуды прироста/снижения показателей, сопоставимой с нормой, однако значения большинства параметров спекл-оптической миограммы отличались от данных, наблюдаемых на контралатеральной конечности ($p_3 = 0,008 - p_3 = 0,04$) и некоторых показателей, зарегистрированных у здоровых лиц (Kb , $p_1 = 0,017$). Кроме того, сравнительный анализ изучаемых процессов на травмированной руке не выявил достоверных отличий параметров контрактных свойств мышц у пациентов этой группы до и после лечения ($p_4 > 0,05$) в раннем послеоперационном периоде (таблица 3).

Таблица 3. — Динамика спекл-оптических показателей тонуса мышц верхних конечностей в условиях их сокращения у здоровых лиц и пациентов с травмой нерва группы сравнения до и после лечения, Ме (25–75 процентиля)

Спекл-оптические показатели	Здоровые лица	Пациенты с травмой нерва, группа сравнения, n = 47			
		здоровая сторона		больная сторона	
		до лечения	после базисной терапии	до лечения	после базисной терапии
	%	%	%	%	%
Мощность спектра S , отн. ед.	21,41 -17,8–68,8 $p = 0,05$	21,7 -3,4–60 $p < 0,001$	22,2 -3,4–60,2 $p = 0,003$	-3,2 -18,9–37,8 $p_1 = 0,07$ $p_2 = 0,08$	13,2 -14–41,9 $p_3 = 0,04$
Полосовой коэффициент Kb , отн. ед.	-15,6 -25,2– -2,2 $p < 0,001$	-10,9 -18,6–1,1 $p < 0,001$	-10,5 -17,6–1,8 $p = 0,0003$	0,49 -10,9–9,8 $p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,007$	-0,5 -19,4–9,3 $p = 0,08$ $p_1 = 0,017$ $p_3 = 0,008$
Средняя частота спектра, $\langle f \rangle$, Гц	0,2 0–0,6 $p < 0,001$	0,04 -0,24–0,2 $p_1 = 0,011$	0,08 -0,16–0,4	0,14 -0,16–0,4	0,2 -0,08–0,4 $p = 0,058$

Эффективность базисной терапии проявилась в изменении направленности сдвигов амплитуды прироста/снижения показателей, сопоставимой с нормой, однако значения большинства параметров спекл-оптической миограммы отличались от данных, наблюдаемых на контралатеральной конечности ($p_3 = 0,008$ – $p_3 = 0,04$) и некоторых показателей, зарегистрированных у здоровых лиц (Kb , $p_1 = 0,017$). Кроме того, сравнительный анализ изучаемых процессов на травмированной руке не выявил достоверных отличий параметров контрактивных свойств мышц у пациентов этой группы до и после лечения ($p_4 > 0,05$) в раннем послеоперационном периоде (таблица 3).

Состояние кожной МГД у пациентов с травматическим повреждением периферических нервов верхних конечностей исследовали на основании сравнительного анализа спекл-оптических показателей поверхностного кровотока пальцев кисти, иннервируемых поврежденным нервом (суммарно), и на соответствующих участках контралатеральной конечности. Проводили также сопоставление значений исследуемых параметров кровотока, зарегистрированных в зонах, иннервируемых поврежденным и интактным нервами на травмированной конечности.

При исследовании микрогемоциркуляторных процессов на травмированной руке по сравнению со здоровой конечностью до лечения выявлена асимметрия спекл-оптических показателей кожной МГД с преобладанием значений мощности спектра S в зоне иннервации поврежденным нервом у пациентов основной ($p = 0,023$) и группы сравнения ($p > 0,05$). Эти изменения сопровождались тенден-

цией к снижению средней частоты спектра $\langle f \rangle$ и полосового коэффициента Kb в этой же области по сравнению со здоровой конечностью (таблицы 4, 5), что является проявлением признаков ирритации чувствительных волокон поврежденного нерва с усилением кожной МГД в иннервируемой им области и клинически сопровождалось чувством жжения. Спустя 7–8 сут после оперативного вмешательства и курса ВЛОК в сочетании с фенибутом на фоне базисной терапии мощность спектра в зоне иннервации оперированным нервом в сравнении с данными здоровой кисти и значениями данного показателя в этой же зоне до операции возрастала, свидетельствуя об увеличении кровенаполнения сосудов микрогемодикуляторного русла кожных покровов кисти вследствие вазодилататорного эффекта внутрисосудистого лазерного воздействия. Увеличение емкости микрососудов сопровождалось снижением скорости кровотока, что выражалось в уменьшении значений средней частоты спектра $\langle f \rangle$ ($p = 0,044$) и Kb ($p = 0,037$). При этом на травмированной конечности в зонах иннервации интактным нервом не установлено различий со значениями изучаемых показателей на здоровой руке как до лечения, так и в послеоперационном периоде (таблица 4).

Таблица 4. — Динамика спекл-оптических показателей МГД кожных покровов верхних конечностей у пациентов с НБС в основной группе до и после лечения (в % по отношению к значениям на здоровой конечности), Ме (25–75 процентиля)

Спекл-оптические показатели	Травмированная конечность			
	зона иннервации поврежденным нервом		зона иннервации интактным нервом	
	до лечения, n = 28	после лечения, n = 24	до лечения, n = 17	после лечения, n = 8
	%	%	%	%
Мощность спектра S , отн. ед.	27 -9,7–86,4 $p = 0,023$	96 -10–199 $p = 0,047$	-12,8 -40,8–20,1	-3,5 -46–111
Полосовой коэффициент Kb , отн. ед.	-4,1 -20,5–6,9 $p = 0,08$	-8 -14,9–4,2 $p = 0,037$	-0,06 -12,4–4,9	-1,27 -15,4–20,6
Средняя частота спектра, Гц	-3,6 -16–9	-8,1 -14,1–3,7 $p = 0,044$	0,31 -13,2–7,1	3,9 -10,7–18,2
Примечание (здесь и в таблице 5) — p — значения статистически значимы в сравнении с данными, зарегистрированными на здоровой конечности.				

В отличие от пациентов основной группы в группе сравнения после выполнения оперативного вмешательства и базисной терапии в области иннервации оперированным нервом статистически значимых различий не выявлено, наблюдали только тенденцию к незначительному снижению мощности спектра ($p > 0,05$) по сравнению с результатами, зарегистрированными на здоровой конечности (таблица 5).

Таблица 5 — Динамика спекл-оптических показателей МГД кожных покровов верхних конечностей у пациентов с НБС в группе сравнения до и после лечения (в % по отношению к значениям на здоровой конечности), Ме (25–75 процентиля)

Спекл-оптические показатели	Травмированная конечность			
	зона иннервации поврежденным нервом		зона иннервации интактным нервом	
	до лечения, n = 37	после базисной терапии, n = 37	до лечения, n = 17	после базисной терапии, n = 37
	%	%	%	%
Мощность спектра S , отн. ед.	14,3 -30,8–55,2	-13 -54–28	-2,8 -23,3–3,8	3,8 -24,9–72,7
Полосовой коэффициент Kb , отн. ед.	-0,68 -17,1–11,7	1,8 -11,3–12,5	-2,5 -3,4–6,9	-3,4 -10,6–2,6 p = 0,07
Средняя частота спектра, Гц	-1,1 -14,2–7	-2,1 -12,7–9,5	-3,8 -5,5–1,9	-1,9 -5,4–0

Заключение. Таким образом, на основании спекл-оптического изучения динамики биомеханических параметров мышц верхних конечностей в условиях выполнения функциональной пробы «покой-сокращение» и микрогемодикуляторных процессов в кожных покровах кисти у пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и периферических нервов с нейропатическим болевым синдромом в обеих группах установлено ухудшение сократительной мышечной активности с развитием вазомоторных нарушений поверхностного кровотока в зоне иннервации пораженным нервом. Комплексное лечение с применением ВЛОК и фенибута дополнительно к базисной терапии до и в раннем послеоперационном периоде у пациентов основной группы привело к некоторым позитивным изменениям контрактильных свойств мышц, иннервируемых травмированным нервом, в отличие от пациентов группы сравнения, у которых курс базисной терапии в сочетании с оперативным вмешательством существенно не повлиял на паттерн параметров спекл-оптической миограммы, характеризующий функциональную активность мышц. Эффективность применения ВЛОК и фенибута дополнительно к базисной терапии по оценке микрогемодинамических процессов в кожных покровах кисти обусловлена влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения на эндотелий сосудов, что проявилось по данным динамики мощности спектра возрастанием кровенаполнения сосудов микрогемодикуляторного русла у пациентов основной группы. В группе сравнения значительных изменений спекл-оптических показателей кожной МГД не зарегистрировано. Снижение значений мощности спектра в области иннервации оперированным нервом после лечения у пациентов группы сравнения явилось проявлением нивелирования синдрома вегетативно-сосудистой ирритации с уменьшением интенсивности кожного кровотока по данным спекл-оптического исследования относительно здоровой конечности.

Литература

1. Голубев, В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн. — М., 2000. — 416 с.
2. Левин, О.С. Дифференциальная диагностика паркинсонизма / О.С. Левин, Н.В. Федорова, В.Н. Шток // Журн. неврологии и психиатрии. — 2003. — № 2. — С. 54–60.
3. Гурфинкель, В.С. Скелетная мышца: структура и функция / В.С. Гурфинкель, Ю.С. Левик. — М.: Наука, 1985. — 144 с.
4. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (эксперим. и клин. аспекты) / Н.И. Нечипуренко [и др.]. — Минск, 2014. — 192 с.
5. Коррекция клинико-биохимических и функциональных нарушений у пациентов с нейропатической болью при синдроме запястного канала под влиянием сочетанной терапии с применением лазерного облучения крови / Н.И. Нечипуренко [и др.]. // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии; под ред. С.А. Лихачева. — Минск, 2012. — Вып. 15. — С. 168–183.
6. Спекл-оптическое исследование функциональной активности мышц у пациентов с бовым амиотрофическим склерозом / С.А. Лихачев [и др.] // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: рец. сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии; под ред. С.А. Лихачева. — Минск, 2014. — Вып. 17. — С. 186–199.
7. Танин, А.Л. Восстановление функции периферических нервов после нейрорафии под влиянием лазерной гемотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 2003. — 20 с.
8. Исследование особенностей регионарной микрогемодинамики при нейропатическом болевом синдроме у пациентов с невралгией тройничного нерва / Е.А. Уланова [и др.] // Мед-электроника-2014: сб. науч. ст. VIII междунар. науч.-техн. конф. — Минск, 2015. — С. 281–284.
9. Андожская, Ю.С. Современные методы оценки микроциркуляции в эфферентной терапии при лечении больных с атеросклерозом / Ю.С. Андожская, М.Б. Гирина, Е.Ю. Васина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2002. — № 1. — С. 52–59.
10. Петрищев, Н.Н. Эндотелий-протективный эффект ишемической адаптации. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Тр. II междунар. науч.-практ. конф. — Витебск, 2002. — С. 25–28.

SPECKLE-OPTICAL CHARACTERISTICS OF BIOMECHANICS AND MICROHEMODYNAMICS DISTURBANCES IN PATIENTS WITH TRAUMATIC INJURIES OF NERVES OF THE UPPER EXTREMITIES WITH NEUROPATHIC PAIN

Vasilevskaya L.A., Nechipurenko N.I.

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

The speckle-optical disturbances of contractive activity of skeletal muscles and skin microhemodynamics (MHD) in patients with brachial plexus traumatic injury and peripheral nerve injury in the upper extremity with neuropathic pain were studied. 33 patients were divided into the main (n = 21) and control (n = 11) groups. Before and after neurosurgical management patients were prescribed drugs improving the microhemocirculation, antihypoxants and antioxidants, alpha-lipoic acid and drugs improving neuromuscular transmission. Patients of the main group additionally received Phenibut and intravenous laser irradiation of blood (ILIB). The ILIB and phenibut application in addition to the basic therapy in patients of the main group favoured the improvement of blood filling in microhemocirculatory bloodstream of hand cutaneous covering and resulted in some positive changes in contractile properties of the muscles

innervated by an injured nerve. Significant changes in speckle-optical parameters of the skin MHD and muscle contractive activity were not reported in patients of the control group.

УДК 616.8-005 : 089-059

ИСХОДЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ВНУТРИМОЗГОВЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ

Головки А.М., Смянович А.Ф.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. При анализе ранних результатов хирургического лечения 227 пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями (ВМК) выявлено, что выбор метода хирургического лечения нетравматических ВМК супратенториальной локализации должен определяться тяжестью состояния пациента, уровнем нарушения сознания до операции и темпами их нарастания. Открытое удаление ВМК супратенториальной локализации с декомпрессией головного мозга достоверно обеспечивало лучшие функциональные исходы (более полное восстановление неврологических нарушений) в раннем послеоперационном периоде в группе пациентов с быстрым расстройством сознания до операции до уровня 6–7 баллов ШКГ по сравнению с группами 8–9 баллов ШКГ и 10–14 баллов ШКГ. Отсроченное малоинвазивное (эндоскопическое) удаление нетравматических ВМК супратенториальной локализации достоверно обеспечивало лучшие ранние и поздние функциональные исходы (более полное восстановление неврологических нарушений) в группах пациентов с нарушением сознания до операции до уровня 8–9 баллов ШКГ и 10–14 баллов ШКГ по сравнению с группой 6–7 баллов ШКГ.

Введение. Сосудистые заболевания головного мозга относятся к числу наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Это обусловлено значительной долей цереброваскулярной патологии в структуре заболеваемости и смертности, высокими показателями инвалидности и временной нетрудоспособности. Первичные ВМК составляют около 10–20% от общего числа всех форм нарушений мозгового кровообращения и сопровождаются высокой летальностью и инвалидизацией пациентов. В Республике Беларусь показатель смертности населения при ВМК на фоне АГ с 2008 по 2014 гг. составлял от 25,8 до 28,3 на 100 тыс. населения [9–11]. Хирургическое лечение ВМК остается актуальной проблемой в нейрохирургии. Среди причин, вызывающих внутримозговые кровоизлияния, ведущее место принадлежит артериальной гипертензии в сочетании с атеросклерозом. Летальность при гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях достигает 85% наблюдений, а инвалидизация у выживших пациентов — 75%. Проблема хирургического лечения ВМК обусловлена определением показаний и методики хирургического лечения, выраженности неврологического дефицита, тактики послеоперационного ведения пациента на фоне тяжелого соматического состояния.

Результаты лечения нетравматических внутримозговых кровоизлияний остаются неутешительными. Только у 20% пациентов, перенесших первичное нетравматическое внутримозговое кровоизлияние, являются независимыми от ухода через полгода после перенесенного инсульта [12–17].

При выборе стратегии хирургического лечения пациентов с ВМК необходим учет и других факторов: возможность увеличения объема гематомы, динамика угнетения сознания, локализация кровоизлияния, наличие и степень компенсация сопутствующей патологии. Нарастание объема кровоизлияния в течение первых суток является прогностически неблагоприятным фактором. Нарушение показателей свертывающей системы крови, медиальное расположение гематомы, неровные контуры, выявление феномена «экстравазации» на СКТ и или МРТ могут служить признаками возможной «экспансии первичной гематомы». В основе повреждающего действия на церебральные структуры лежат как наличие крови в веществе мозга, так и прогрессирование вторичной ишемии, провоцирующей вторичный сосудистый спазм, нарастание вторичного дислокационного синдрома, окклюзионной гидроцефалии. Важными методами профилактики «экспансии гематомы» являются быстрая стабилизация системного артериального давления и ограничение использования осмотических диуретиков в первые сутки развития инсульта.

Локализация кровоизлияния большее влияние имеет на функциональные исходы хирургического лечения. При кровоизлияниях в базальные ганглии функциональные исходы выживших остаются, как правило, неудовлетворительными независимо от метода хирургического удаления кровоизлияния. В ряде работ показано, что оперативные вмешательства у пациентов с обширными (более 100 см³) ВМК супратенториальной локализации позволяют увеличить выживаемость данного контингента пациентов. Однако при тотальном поражении базальных ганглиев даже при достижении радикального удаления функциональные исходы неудовлетворительны.

Степень угнетения сознания является вторым по значимости фактором при выборе хирургической тактики у пациентов с ВМК. Принято считать, что при наличии «хирургического объема» угнетение сознания до уровня оглушения (ниже 12 баллов по шкале комы Глазго — ШКГ) должно рассматриваться как признак в пользу оперативного вмешательства. Уровень нарушения сознания имеет наиболее прогностический вес среди множества факторов, в совокупности определяющих тяжесть состояния пациентов и является надежным предиктором исходов лечения. Доказано, что в группе пациентов с ВМК объемом свыше 60 см³ и уровнем сознания ниже 9 баллов по ШКГ 30-дневная летальность при консервативном лечении составляет 91%. Летальность в группе лиц с объемом ВМК менее 30 см³ и уровнем сознания 9 баллов по ШКГ и выше составляет через 30 дней после инсульта 19%. Большинство врачей-нейрохирургов единодушно во мнении, что оперативное вмешательство у пациентов в глубокой коме (менее 7 баллов по ШКГ) бесперспективно [2–6].

При обсуждении зависимости летальности от метода удаления гематомы в литературе также нет единого мнения. В последних работах, посвященных этому вопросу [1, 7, 8], приводятся сравнительные характеристики различных методик удаления гематом. Некоторые авторы пришли к выводу, что стереотаксическая эвакуация (в т. ч. с локальным фибринолизом) приводит к снижению летальности в группе тяжелобольных в большей степени по сравнению с обычной краниотомией.

Установлено, что пациенты с большими внутримозговыми гематомами, пережившие острый период кровоизлияния и оперированные малоинвазивными методами в подострой стадии инсульта, могут получить существенную помощь в плане функционального восстановления по сравнению с пациентами, получавшими толь-

ко консервативное лечение. У пациентов, оперированных спустя 1,5–2 мес. заболевания утраченные функции не восстанавливаются.

Цель работы — сравнительная оценка показателей летальности в различных группах пациентов в зависимости от особенностей течения заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 227 пациентов с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями супратенториальной локализации в возрасте 35–65 лет. Средний возраст составил 56 (48–64) лет, минимальный — 25, максимальный — 70. Мужчин было 158 (65,8%), женщин — 82 (34,2%). У всех пациентов были удалены внутримозговые гематомы. У лиц, включенных в исследование, объем ВМК составил от 40 до 120 см³. Тяжесть состояния оценивали по ШКГ.

Показания к оперативному лечению при ВМК устанавливали с учетом клинической картины (нарастающая неврологическая симптоматика), данных КТ или МРТ головного мозга (объем кровоизлияния более 40 см³), а также наличия кровоизлияния в желудочковую систему головного мозга, вызывающего окклюзионную гидроцефалию, отсутствия эффекта от консервативного лечения. Хирургические вмешательства у лиц, находящихся в глубоком коматозном состоянии (уровень сознания ниже 7 баллов по ШКГ) не проводились.

Результаты хирургического лечения оценивали с использованием шкалы исходов Глазго (ШИГ) и модифицированной шкале Рэнкин через 30 дней после операции (ранние результаты) и через 6 мес. (поздние результаты).

Результаты и их обсуждение. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от состояния сознания на момент хирургического вмешательства. Различий между группами по возрасту нет ($p = 0,664$), что рассчитано по методу Краскела–Уоллеса. Группа 1 (умеренное и глубокое оглушение, ШКГ 10–14 баллов) — 104 человека (возраст 55,5 (49–62,5) года), 45,8%. Группа 2 (сопор, ШКГ 8–9 баллов) — 50 человек (возраст 57 (47–62) лет), 22,0%. Группа 3 (умеренная кома, ШКГ 6–7 баллов) — 73 человека (возраст 55 (49–61) лет), 32,2%.

По скорости нарастания расстройства сознания выделены три варианта течения: молниеносный (апоплектиформный вариант, нарушение сознания до 10–14 баллов по ШКГ и менее развивалось в первые 6–8 ч с момента кровоизлияния); прогрессирующий (прогредиентный вариант, нарушение сознания до 10–14 баллов по ШКГ и менее развивалось от 8 до 72 ч); медленно прогрессирующий вариант, когда нарушение сознания менее 10 баллов по ШКГ развивалось спустя 72 ч (таблица 1).

Таблица 1. — Распределение пациентов по вариантам клинического течения заболевания

Характер течения заболевания	Группа 1 (ШКГ 10–14 баллов)	Группа 2 (ШКГ 8–9 баллов)	Группа 3 (ШКГ 6–7 баллов)
Молниеносное	2 (1,9; 0,5–6,7%)	9 (18; 9,8–30,8%)	54 (74; 62,9–82,7%)
Прогрессирующее	54 (51,9; 42,4–61,3%)	33 (66; 52,2–77,6%)	19 (26; 17,3–37,1%)
Медленно прогрессирующее	48 (46,2; 36,9–55,7%)	8 (16; 8,3–28,5%)	0
Всего	104	50	73

Установлена корреляция между объемом гематомы и уровнем сознания перед операцией ($R = 0,413$; $p < 0,05$), значимая разница в объеме гематомы между группами 1 и 2 ($p = 0,002$), 1 и 3 ($p < 0,001$), 2 и 3 ($p = 0,005$).

У пациентов группы 1 объем ВМК, как правило, не превышал 60 см^3 , прорыв крови в желудочковую систему не наблюдался. Дислокационный синдром (ДС) был незначительный. Состояние пациентов на фоне лечения оставалось стабильным, наблюдался медленный темп расстройств сознания. У пациентов группы 2 объем ВМК часто превышал 60 см^3 , ДС был умеренно выражен, состояние прогрессивно ухудшалось несмотря на лечение. Темп нарастания общемозговой симптоматики был более быстрым, чем у пациентов группы 1. У пациентов группы 3 объем ВМК, как правило, превышал 60 см^3 и ДС был выраженный. У данной группы кровоизлияния чаще были смешанной локализации, прорыв крови в желудочковую систему наблюдался часто. Для пациентов этой группы было характерно молниеносное течение заболевания, а также быстрое развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде. Имеется корреляция между степенью отклонения срединных структур до операции и уровнем сознания до операции ($R = 0,331$; $p < 0,05$). После хирургического лечения статистической разницы между всеми изучаемыми группами не было. Применявшиеся методы удаления ВМК представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Методы удаления ВМК в группах, частота выполнения

Метод	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Пункционное удаление	31 (29,8; 21,9–39,2%)	13 (26; 15,9–39,6%)	22 (30,1; 20,8–1,4%)
Эндоскопическое удаление	51 (49; 39,6–58,5%)	17 (34; 22,4–47,9%)	4 (5,5; 2,2–13,3%)
Открытое удаление с декомпрессией головного мозга	22 (21,2; 14,4–29,9%)	20 (40; 27,6–53,8%)	47 (64,4; 52,9–74,4%)
Всего	104	50	73

Все умершие пациенты были подвергнуты патологоанатомическому исследованию для выяснения причины смерти. Летальные исходы были подразделены на обусловленные церебральными факторами (несовместимые с жизнью поражения мозга вследствие обширного его разрушения кровоизлиянием: отек, сдавление, дислокация, инфаркт мозга) и экстрацеребральными осложнениями (тромбоз легочной артерии, кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, пневмония и др.). Причины летальных исходов представлены в таблице 3.

Сопутствующие заболевания и внецеребральные осложнения не оказали достоверного влияния на исходы лечения ($p < 0,05$). Лучшие результаты восстановления в послеоперационном периоде наблюдались у пациентов группы 1. Более выражен неврологический дефицит был у пациентов групп 2 и 3. Ранние результаты лечения по ШИГ представлены в таблице 4.

Таблица 3. — Причины летальных исходов

Причина	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
Отек и дислокация	3	14	38	55
Повторное кровоизлияние	6	7	8	21
ТЭЛА	1	0	4	5
Пневмония	0	1	0	1
Инфаркт миокарда	0	1	0	1
Язвенное кровотечение	0	2	1	3
Аневризма аорты	0	0	1	1
Всего	10 (9,6; 5,3–16,8%)	25 (50; 36,6–63,4%)	52 (71,2; 60–80,4%)	87

Таблица 4. — Ранние результаты лечения по ШИГ

Уровень	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1	2 (1,9; 0,5–6,7%)	0	0
2	53 (51; 41,5–60,4%)	8 (16; 8,3–28,5%)	8 (11; 5,7–20,2%)
3	39 (37,5; 28,8–47,1%)	17 (34; 22,4–47,9%)	13 (17,8; 9,7–26,6%)
4	0	0	0
5	10 (9,6; 5,3–16,8%)	25 (50; 36,6–63,4%)	52 (71,2; 60–80,4%)
Всего	104	50	73

Проведен анализ функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкин. Наблюдалась та же, что и при ШИГ корреляция ($R = 0,5047$; $p < 0,05$) зависимости исходного уровня сознания перед операцией и исходами.

Оценка поздних результатов лечения проводилась по ШИГ (таблица 5) и по модифицированной шкале Рэнкин. Наблюдалась та же, что и при ШИГ положительная корреляция (была $R = 0,5047$; $p < 0,05$) зависимости исходов от уровня сознания перед операцией. Чем быстрее по времени и сильнее было угнетено сознания перед операцией, тем выше была послеоперационная летальность в группе. В группе 1 послеоперационная летальность была достоверно ниже, чем в группах 2 и 3. Поздние результаты лечения по ШИГ представлены в таблице 5.

Таблица 5. — Поздние результаты лечения по ШИГ

Уровень	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1	34 (36,2; 27,2–46,3%)	7 (28; 14,3–47,6%)	0
2	38 (40,4; 31,1–50,5%)	11 (44; 26,7–62,9%)	9 (45; 25,8–65,8%)
3	18 (19,2; 12,5–28,3%)	3 (12; 4,2–29,9%)	8 (40; 21,9–61,3%)
4	–	–	–
5	4 (4,3; 1,7–10,4%)	4 (16; 6,4–34,6%)	3 (15; 5,2–36,1%)
Всего	94	25	20

При сравнении результатов лечения по ШИГ через 30 дней и спустя 6 мес. после хирургического лечения установлено, что качество жизни в послеоперационном периоде у выживших улучшалось. Увеличилось количество пациентов в группах 1 и 2 с благоприятными исходами (уровень ШИГ 1 и ШИГ 2) за счет уменьшения числа пациентов с уровнем ШИГ 3 ($p < 0,05$). В группе 3 также стало больше пациентов с уровнем ШИГ 2.

При анализе исходов по модифицированной шкале Рэнкин выявлено, что в группе 1 достоверно увеличилось количество пациентов с I и II степенью инвалидизации, в остальных группах без изменений. В группе 2 также увеличилось количество пациентов с II и III степенью инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкин за счет уменьшения количества пациентов группами с выраженным и тяжелым нарушением жизнедеятельности. В группе 3 увеличилось количество пациентов с II и III степенью инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкин.

Сравнительно низкая летальность в группе эндоскопического и пункционного удаления объясняется превалированием лиц, оперированных по функциональным показаниям. Эти пациенты до операции находились, как правило, в компенсированном или субкомпенсированном состоянии. Представленные результаты анализа по видам операций нельзя считать окончательными, т. к. группы сравнения недостаточно рандомизированы. Тем не менее при сравнении показателей летальности при различных видах операций в этой группе статистическая достоверность полученных результатов также оказалась недостаточной. Анализ летальных исходов показал, что основными причинами смерти являются экстракраниальные факторы.

Заключение:

1. Тактика лечения пациентов с ВМК определяется клинической картиной заболевания, объемом и локализацией кровоизлияния.

2. Пациенты с гематомами от 40 до 60 см³ при доброкачественном или волнообразном течении заболевания подлежат хирургическому лечению в раннем отсроченном периоде (спустя 7–14 дней после кровоизлияния), что значительно улучшает качество жизни пациентов и условия реабилитации.

3. Хирургическое лечение пациентов с большими гематомами (более 100 см³) с прогрессирующим или молниеносным течением могут быть оперированы до развития декомпенсации.

4. В случае декомпенсации хирургическое лечение пациентов с медиальными или смешанной локализации гематомами (более 100 см³) и молниеносным течением заболевания нецелесообразно из-за высокой летальности и низкого качества жизни выживших пациентов.

Литература

1. Агзамов, М.К. Минимально инвазивная хирургия в комплексном лечении больных с внутримозговыми кровоизлияниями, обусловленными артериальной гипертензией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.18 / М.К. Агзамов; Рос. науч.-исслед. нейрохирургический ин-т. — СПб., 2010. — 41 с.
2. Бывальцев, В.А. Внутримозговые гематомы: этиопатогенез, классификация, выбор лечебной тактики и возможности использования эндоскопической техники / В.А. Бывальцев, Е.Г. Белых // Эндоскопическая хирургия. — 2009. — Т. 15, № 2. — С. 36–43.
3. Хирургия острого периода гипертензивных внутримозговых гематом / Б. Белимготов [и др.] // Материалы IV съезда нейрохирургов России. — М., 2006. — С. 248–249.

4. Результаты хирургического лечения гипертензивных внутримозговых гематом / С.В.Галашевич [и др.] // Материалы науч.-практ. конф. «Поленовские чтения». — СПб., 2012. — С. 206.
5. Дашьян, В.Г. Хирургическое лечение геморрагического инсульта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.28 / В.Г. Дашьян; Научн.-исслед. ин-т скорой помощи. — М., 2009. — 48 с.
6. Анализ результатов хирургического лечения инсультных внутримозговых гематом / А.В. Елфимов [и др.] // Нейрохирургия. — 2008. — № 2. — С. 25–30.
7. Есин, И.В. Результаты и осложнения эндоскопической аспирации гипертензивных внутримозговых гематом / И.В. Есин, А.М. Киселев // Материалы X юбил. всерос. науч.-практ. конф. «Поленовские чтения». — СПб., 2012. — С. 214.
8. Мануковский, В.А. Исходы лечения больных с первичными внутримозговыми кровоизлияниями / В.А. Мануковский, Д.В. Свистов, С.Ю. Данилов // Материалы X юбил. всерос. науч.-практ. конф. «Поленовские чтения». — СПб., 2012. — С. 139–140.
9. Смертность в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2011–2012 гг. — Минск: ГУ РНМБ, 2013. — С. 7, 118.
10. Смертность в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2008–2009 гг. — Минск: ГУ РНМБ, 2010. — С. 10, 119.
11. Смертность в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2009–2010 гг. — Минск: ГУ РНМБ, 2011. — С. 10, 122.
12. Bhalla, A. Does early medical intervention have a role in the management of intracerebral haemorrhage? / A. Bhalla, D. Hargroves // Vasc. Health Risk Manag. — 2007. — Vol. 3, № 5. — P. 701–709.
13. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study / R. Fogelholm [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psych. — 2005. — Vol. 76, № 11. — P. 534–538.
14. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial / A.D. Mendelow [et al.] // J. Intensive Care Med. — 2005. — Vol. 20, № 1. — P. 34–42.
15. Castellanos, M. Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages / M. Castellanos, R. Leira, J. Tejada // J. Neurol. Neurosurg. Psych. — 2005. — Vol. 76. — P. 691–695.
16. Epidemiological, clinical, and therapeutic aspects of primary intracerebral hemorrhage / A. Ciccone [et al.] // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26, № 10. — P. 2016–2021.
17. Glasgow Coma Scale and hematoma volume as criteria for treatment of putaminal and thalamic intracerebral hemorrhage / D.Y. Cho [et al.] // Int. J. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 62, № 4. — P. 633–641.

OUTCOMES AT SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY INTRACEREBRAL HEMORRHAGES

Golovko A.M., Smeyanovich A.F.

*State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

Analysis of early results of surgical treatment of the 227 patients with intracerebral hemorrhage revealed, that choice of method of the surgical treatment of nontraumatic supratentorial intracerebral hemorrhage must be determined by the severity of the patient's condition, the level of the consciousness alteration before the operation and rate of it's rise. Open removal of supratentorial intracerebral hemorrhage with brain decompression provided better functional outcomes (more complete recovery from neurological

disorders) in the early postoperative period in the group of patients with consciousness alteration before the operation 6–7 points GSC in comparison with the groups 8–9 points GSC and 10–14 points GSC. Delayed minimally invasive (endoscopic) removal of the nontraumatic supratentorial intracerebral hemorrhage reliably provided better early and later functional outcomes (more complete recovery from neurological disorders) in groups of patients with consciousness alteration before the operation 8–9 points GSC and 10–14 points GSC in comparison with group 6–7 points GSC.

УДК 616.832.522 : 616.8-009.85-092.001.3

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ПРИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

*Забродец Г.В., Змачинская О.Л., Талабаев М.В., Алексеевец В.В., Терехов В.С.,
Лихачев С.А., Чернуха Т.Н., Буняк А.Г.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Представлен обзор методов интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при нейрохирургических вмешательствах с риском послеоперационного неврологического дефицита. Приведены результаты собственного опыта применения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Введение. Любое нейрохирургическое вмешательство подразумевает под собой возможность потенциального повреждения структур нервной системы, а т. к. визуальный контроль далеко не всегда гарантирует благоприятный исход хирургического вмешательства использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОНМ) приобретает важную роль на пути совершенствования методик нейрохирургического лечения патологии нервной системы.

ИОНМ основывается на монитореции вызванных потенциалов, нейрональной и/или мышечной активности в ходе оперативного вмешательства в зависимости целевых структур нервной системы. Несмотря на то, что в последние годы в связи с развитием нейровизуализационных методик диагностическая значимость вызванных потенциалов и иных нейрофизиологических методик значительно уменьшилась при диагностике неврологической патологии, при выполнении ИОНМ они играют ведущую роль в обеспечении минимизации неврологического дефицита [1, 3]. Это обусловлено рядом причин: сложностью обеспечения операционных нейровизуализационным оборудованием, а также преимущественной направленностью компьютерной или магнитно-резонансной томографии на выявление структурных нарушений в отличие от ИОНМ, контролирующего функциональную сохранность различных структур нервной системы.

Основной целью использования нейрофизиологических методов в операционных является снижение рисков появления послеоперационного неврологического дефицита. Однако в связи с развитием технического обеспечения ИОНМ помогает выполнять и иные задачи, например, определяет оптимальные координаты при установке постоянных глубинных электродов для глубинной стимуляции мозга, а также для деструкции целевых структур мозга при двигательных расстройствах (болезнь Паркинсона, дистонические синдромы) и болевых синдромах. Важную

вспомогательную роль нейрофизиологическая диагностика играет и при дифференциации черепных нервов и структур периферической нервной системы, картировании кортикальных зон мозга.

Снижение риска послеоперационного дефицита при ИОНМ базируется на тщательном мониторингировании тех нервных структур, изменение функции которых обязательно предшествует появлению неврологического дефицита. Помимо необратимых структурных изменений при нарушении целостности ядерных или проводниковых образований существует и ряд иных причин, приводящих к неврологическому дефициту в той или иной степени с возможностью полной или частичной отстройки. Такими причинами могут являться растяжение или сдавление нервных структур, перегрев при рядом выполненной электрокоагуляции, сосудистое повреждение с последующей ишемией. Таким образом, специалист, выполняющий ИОНМ, в значительной мере ответственен за риски послеоперационных осложнений наряду с врачом-хирургом и врачом-анестезиологом.

В отличие от мониторингирования в операционной жизненных показателей пациента ИОНМ получил распространение только в последние 20 лет, первично зародившись в конце 1970-х гг. в крупных университетских клиниках и получив импульс к более широкому распространению после формирования Американского общества нейрофизиологического мониторинга (American Society for Neurophysiological Monitoring — ASNM) в 1990 г.

Нейрофизиологические методы, используемые при ИОНМ, являются рутинными в неврологической диагностике, где применяются уже не один десяток лет. Однако существует ряд кардинальных отличий ИОНМ от нейрофизиологических методик в рутинной диагностической практике:

- контролирование уровня колебаний регистрируемых параметров относительно какого-либо базового уровня, определяемого во время хода оперативного вмешательства (в отличие от сравнения с нормой);
- необходимость непосредственной интерпретации данных в ходе оперативного вмешательства;
- возможность стимуляции как и регистрации ответов непосредственно с нервными структурами интраоперационно.

Также в течение всего ИОНМ врач-нейрофизиолог должен владеть полной информацией о ходе и этапах нейрохирургического вмешательства, а также анестезиологического обеспечения, состоянии витальных функций пациента. При этом между врачом-нейрохирургом, врачом-анестезиологом-реаниматологом и врачом-нейрофизиологом должны быть заранее установлены полное взаимопонимание и согласованность действий в ходе оперативного вмешательства. В связи с наличием большого количества используемого нейрофизиологического, нейрохирургического и иного оборудования врач-нейрофизиолог должен постоянно оценивать возможность артефактной записи регистрируемых параметров.

Одной из первых методик ИОНМ явилась оценка соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), получившая наибольшее распространение в рутинной практике [3, 6]. Мониторирование акустических стволовых, а особенно зрительных вызванных потенциалов применяется значительно реже. Впервые методика ССВП интраоперационно была применена врачами-ортопедами при хирургической коррекции сколиоза. При этом мониторируются только заднестолбовые виды сенсорной-

афферентации. ССВП также можно использовать как один из индикаторов мозговой ишемии (при операциях на аневризмах) и при операциях на периферических нервах.

При использовании ССВП для контроля церебральных функций, шейного отдела спинного мозга проводится электрическая стимуляция срединного или локтевого нервов в области дистальных отделов предплечья (частота 4,7 Гц, 10–20 мА). С помощью скальповых игольчатых электродов регистрируются усредненные ответы N20 на 200 стимулов над областью первичной сенсорной коры с точек C3/C4 по ЭЭГ системе 10–20% (референт Fz). При необходимости мониторинга функции всего длинника спинного мозга выполняется электрическая стимуляция большеберцового нерва в дистальной области голени (параметры стимуляции те же), а регистрация усредненных ответов P40 на 200 стимулов над областью первичной сенсорной коры с точек Cz по ЭЭГ системе 10–20% (референт Fz).

По литературным данным, из 51263 оперативных вмешательств с выполнением мониторинга ССВП послеоперационный неврологический дефицит отмечался в 184 случаях [3]. При этом у 150 из этих пациентов были выявлены предикторы развития функциональной недостаточности на этапе ИОНМ. Для корректной трактовки результатов нейрофизиологического мониторинга сенсорных и моторных проводящих путей необходимо понимать ниже следующие ограничения. В большинстве случаев вентральные и дорзальные отделы спинного мозга имеют различные источники кровоснабжения, поэтому ишемия в зоне пирамидных путей может не отображаться на параметрах ССВП. При особенностях кровоснабжения спинного мозга или механической компрессии спинного мозга отрицательная динамика по ССВП может сопровождаться тотальным поражением спинного мозга поперечнику.

Большинство специалистов при мониторингировании ССВП большее значение отдают динамике амплитудных характеристик, чем латенции. Снижение амплитуды корковых ответов более 60% от базового уровня в 50% случаев ассоциируется с риском развития послеоперационных осложнений [3]. Однако краткосрочное транзитное снижение или даже полное исчезновение ответов не обязательно указывает на развитие неврологического дефицита. Данная ситуация может спровоцироваться развитием спинального шока в ходе оперативного вмешательства, что приводит к транзитному нарушению параметров ССВП, также они чувствительны к изменению уровня анестетиков в крови, состояния жизненных показателей пациента (температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений).

На основании ряда исследований [3] с выполнением операций с временной окклюзией средней каротидной артерии (СКА) при аневризмах получены важные данные по корреляции времени полного исчезновения пика N20 с момента окклюзии СКА и риском появления необратимого неврологического дефицита. При времени исчезновения N20 менее 2 мин имеется высокий риск. При интервале 2–4 мин допустимое время окклюзии СКА достигает 10 мин, если снижение пика происходит более 4 мин, то в резерве у врача-хирурга имеется до 20 мин.

В целом мониторингирование ССВП является чувствительным инструментом регистрации изменений заднестволбовой проводимости. Трактование динамики ССВП требует комплексной оценки, включая другие методики ИОНМ, а также этапы и особенности данного нейрохирургического вмешательства (видеоконтроль), динамику анестезиологического обеспечения и базовых жизненных параметров пациента.

ИОНМ моторных отделов нервной системы проводится с помощью стимуляции моторных отделов коры головного мозга или непосредственно — черепных нервов, корешковых структур спинного мозга или периферических нервов в зависимости от необходимости. Регистрация моторных вызванных ответов (МВО) обычно выполняется с мышц, иннервируемых тестируемыми структурами нервной системы.

Мониторирование кортикоспинальных трактов при ИОНМ рутинно выполняется при помощи транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) первичной моторной коры [4, 11]. Используются игольчатые или спиралевидные электроды, фиксируемые в точках С3–С4 при необходимости получения МВО с мышц верхних и нижних конечностей. При необходимости стимуляции изолированно моторных проекций нижних конечностей электроды располагают в С1–С2 отведениях. Также при этом иногда возможно применения отведения Cz-(+6 см), однако из практического опыта данное отведение требует использования более высокой силы тока для получения МВО. Таким образом, на практике обычно используются отведения С3–С4. В связи с особенностями деполяризации нейронов при ТЭС максимальный возбуждающий эффект оказывает «+» электрод в отличие от электрической стимуляции периферических нервов, где деполяризация возникает под «-» электродом. Данные особенности помогают подобрать необходимые параметры ТЭС, т. к. МВО с максимальной амплитудой на наиболее низкой силе тока будет получаться контрлатерально стимулирующему «+» электроду. При ТЭС используются следующие параметры импульсов: пачками по 4–6 импульсов, длительность импульса — 500–1000 мкс, межимпульсный интервал — 4 мс. По необходимости можно менять полярность электродов и устанавливать бифазность импульсов. При получении МВО с мониторируемых мышц конечностей (стандартно — короткая мышца, отводящая большой палец кисти, и передняя большеберцовая мышца) анализируется амплитуда. При снижении ее более 50% возникает вероятность появления необратимого неврологического дефицита.

В случаях нейрохирургических вмешательств по поводу объемных образований кортикальной или субкортикальной локализации перед удалением проводится картирование моторной коры головного мозга биполярным зондо-стимулятором типа «вилка». Стимуляция наносится с частотой 1 Гц «пачками» по 4–5 прямоугольных импульса с интенсивностью каждого до 30 мА, длительностью 100–500 мкс, межимпульсным промежутком 4 мс. При получении с определенной точки стимуляции МВО с мониторируемых мышц конечностей данная область мозга не удаляется.

При удалении объемного образования в субтенториальной области возможна локализация моторных ядер III, V, VI, VII, IX, X, XII черепных нервов [2, 7–10]. Тестирование проводится концентрическим биполярным зондом-стимулятором с частотой 3–10 Гц. Параметры стимула (интенсивность 0,5–10 мА; длительность — 0,1 мс), при которых достигается моторный вызванный ответ с ключевой мышцы, ориентирует врача-нейрохирурга в удаленности точки стимуляции от двигательного ядра. Традиционно для отслеживания реакции мышц на стимуляцию используются игольчатые электроды. В рутинной практике наиболее часто используемыми мышцами для мониторинга стволовых ядер являются внутренняя и наружная прямые мышцы глаза, круговые мышцы орбиты и рта, жевательные мышцы, мышцы мягкого неба и языка.

Основными препятствиями для мониторинга пирамидных путей на церебральном и спинальном уровнях длительное время являлись технические сложно-

сти и несовершенство анестезиологического пособия, т. к. качественная регистрация М-ответов возможна только при выполнении нейрохирургического вмешательства под полной внутривенной анестезией без применения миорелаксантов, а точнее — после окончания их действия на момент начала ИОНМ.

Для минимизации влияния наркоза как на ССВП, так и на МВО при стимуляции коры головного мозга необходимо ведение пациента на полной внутривенной анестезии с начальным применением миорелаксантов короткого действия при интубации пациента, т. к. доказанным является негативное влияние ингаляционных агентов (закись азота, галогенизированные средства) на ССВП и МВО. При этом рекомендуется также избегать болюсного введения анестетиков в ходе ИОНМ.

В связи с необходимостью проведения ТЭС под полной внутривенной анестезией для получения стабильных МВО разрабатываются новые подходы к ИОНМ кортикоспинальных трактов. Так, с 2016 г. нами начато внедрение в рутинную практику нейрофизиологического мониторинга использование D-волны, которая представляет собой первичный нейрональный ответ на ТЭС, регистрируемый с поверхности спинного мозга. При этом регистрирующие электроды накладываются проксимальнее и дистальнее зоны хирургического вмешательства на спинном мозге. Таким образом, в ходе ИОНМ возможна своевременная регистрация падения амплитуды D-волны при появлении риска послеоперационного неврологического дефицита.

Мониторирование моторных функций черепных нервов, корешков и периферических нервов является наиболее простым и доступным, т. к. основным условием является только отсутствие действия миорелаксантов в момент тестирования. При этом стимуляция проводится непосредственно по длиннику нерва, а регистрация сигнала — с иннервируемой им мышцы, что исключает возможность влияния анестезиологических препаратов на промежуточные нейрональные структуры. Также при выполнении ИОНМ на данном уровне часто используется анализ «свободно бегущей» кривой при интерференционной электромиографии (ЭМГ) — «free-running EMG»: при механическом (растяжение, сдавление, удар, аспирация) или термическом воздействии на ствол нерва регистрируются своеобразные паттерны ЭМГ, что помогает своевременно предупредить нейрохирурга о возможности необратимого повреждения нерва [5].

Исходя из представленных в предшествующем разделе данных, в детском возрасте наиболее часто используется ИОНМ при врожденных пороках развития ЦНС, а именно дистальных отделов спинного мозга. В связи с достаточно надежной системой регистрации моторных ответов с минимизацией артефактов при данном уровне патологии оперативное вмешательство гарантирует сохранность нервных структур в ходе операции.

На базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии внедрение ИОНМ произошло с конца 2011 г., когда началась имплантация нейростимуляторов для обеспечения постоянной нейромодуляции целевых подкорковых ядер головного мозга (DBS) при болезни Паркинсона и дистонических синдромах. Всего к 2016 г. выполнено 219 ИОНМ: у 131 взрослого пациента (73 мужчины, 58 женщин) и у 88 пациентов детского возраста (42 мальчика, 46 девочек). Медиана возраста взрослых, а также 25–75%, минимальный и максимальный уровни составили 48,0 (30; 60), min/max — 18–76 лет. Детские аналогичные показатели при возрасте свыше 1 года составили 10 (5; 14), min/max — 1,5–17 лет. Отдельно был рассчитан возраст детей до

1 года. Всего было прооперировано по поводу врожденных пороков развития спинного мозга на пояснично-крестцовом уровне 4 ребенка в возрасте 2 (1; 3,5) дня (min/max — 1–4 дня), а также 11 детей в возрасте 4 (4; 4,5) мес. (min/max — 2–9). Во всех случаях ИОНМ проводился на нейрофизиологическом оборудовании ISIS IOM System (Inomed, Германия). Нозология представлена в таблице.

Таблица — Оперативные вмешательства по нозологическим формам

Группа нозологии	Дети	Взрослые	Всего
Болезнь Паркинсона, дистонические синдромы	9	65	74
Объемные образования головного мозга	26	31	57
Объемные образования спинного мозга	8	21	29
Патология на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника	43	11	54
Патология на уровне периферических нервов	2	3	5
Всего	88	131	219

На базе нашего Центра впервые в Беларуси были прооперированы по поводу миелоцеле на поясничном уровне с использованием ИОНМ 4 ребенка в первые 4 дня после рождения. Мониторировались L2–S5 корешки, иннервирующие мышцы *m. quadricepsfemoris*, *m. tibialis anterior*, *m. triceps surae*, *m. biceps femoris*, *m. sphincter ani externus* с обеих сторон. Для идентификации корешков использовался биполярный концентрический зонд-стимулятор, через который подавался стимулирующий ток (0,5–2 мА). При раздражении корешков регистрировались миографические ответы с соответствующих мышц. Использование ИОНМ в обоих случаях у новорожденных пациентов позволило быстро и безопасно идентифицировать и выделить корешки спинного мозга, определить точный уровень поражения нервных элементов, включенных в порок. В то время как у взрослых пациентов эта технология уже достаточно хорошо отработана, данные по ее использованию у детей малочисленны, а у новорожденных пациентов единичны. За весь период ИОНМ (всего 54 пациента) не отмечено ни единого случая ятрогении. Технически выполнение нейромониторинга периферических нервов является аналогичным и гарантирует точность дифференцировки моторных ветвей нервов.

Заключение. Применение ИОНМ является высокоэффективным методом снижения риска послеоперационного неврологического дефицита. Обязательным условием успешного использования ИОНМ остается четкая согласованность действий между врачом-нейрохирургом, врачом-анестезиологом и врачом-нейрофизиологом, а также корректный подбор используемых нейрофизиологических методик. Важность минимизации послеоперационных рисков для пациентов обуславливает необходимость активного внедрения ИОНМ на уровне республиканских и областных медицинских учреждений, выполняющих хирургические вмешательства с потенциальным риском послеоперационного неврологического дефицита.

Литература

1. Clinical neurophysiology / J.R. Daube, D.I. Rubin. — 3rd ed. — NY: Oxford University Press, Inc., 2009. — 886 p.
2. Quantitative parameters of intraoperative electromyography predict facial nerve outcomes for vestibular schwannoma surgery / R.H. Goldbrunner [et al.] // Neurosurgery. — 2000. — Vol. 46, № 5. — P. 1140–1146.
3. Møller, A.R. Intraoperative neurophysiological monitoring / A.R. Møller. — 2nd ed. — Louisville: Humana Press Inc., 2006. — 356 p.
4. Intraoperative monitoring of motor evoked potentials: a review of 116 cases / K.J. Nagle [et al.] // Neurology. — 1996. — Vol. 47, № 4. — P. 999–1004.
5. Mechanically elicited nerve root discharge: Mechanical irritation and waveform / T. Obi [et al.] // Acta Neurol. Scandinavica. — 1999. — Vol. 100, № 3. — P. 185–188.
6. Combined monitoring of motor and somatosensory evoked potentials in orthopaedic spine surgery / L. Pelosi [et al.] // Clin. Neurophysiol. — 2002. — Vol. 113, № 7. — P. 1082–1091.
7. Romstock, J. Continuous electromyography monitoring of motor cranial nerves during cerebellopontine angle surgery / J. Romstock, C. Strauss, R. Fahlbusch // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 93, № 4. — P. 586–593.
8. Technical developments in intra-operative monitoring for the preservation of cranial motor nerves and hearing in skull base surgery / H.P. Schlake [et al.] // Neurol. Res. — 1999. — Vol. 21, № 1. — P. 11–24.
9. Intraoperative electrophysiological monitoring of oculomotor nuclei and their intramedullary tracts during midbrain tumor surgery / T. Sekiya [et al.] // Neurosurgery. — 2000. — Vol. 47, № 5. — P. 1170–1176.
10. Stechison, M.T. Intraoperative mapping of the trigeminal nerve root: Technique and application in the surgical management of facial pain / M.T. Stechison, A. Moller, T.J. Lovely // Neurosurgery. — 1996. — Vol. 38, № 1. — P. 76–81.
11. Weiss, D.S. Spinal cord and nerve root monitoring during surgical treatment of lumbar stenosis / D.S. Weiss // Clin. Orthop. Relat Res. — 2001. — Vol. 384. — P. 82–100.

THE USE OF INTRAOPERATIVE NEUROPHYSIOLOGICAL MONITORING DURING NEUROSURGICAL INTERVENTIONS

Zabrodzets G.V., Zmachinskaya O.L., Alexeevets V.V., Terekhov V.S.

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

A review of the methods of intraoperative neurophysiological monitoring during neurosurgical interventions with the risk of postoperative neurological deficits was presented. The results of his own experience with intraoperative neurophysiological monitoring were shown.

УДК [616.831-005.98 : 576.8.094.7/.095.16] : 616.8-089

ПРИМЕНЕНИЕ ФАЗОКОНТРАСТНОЙ МРТ ПРИ ГИДРОЦЕФАЛИИ У ДЕТЕЙ

Каленчик С.И., Пархач Л.П., Талабаев М.В., Босякова Е.В., Титовец Э.П., Смянович А.Ф.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В связи с изменениями положений и фундаментальных представлений о ликвородинамике возникла необходимость в уточнении критериев оценки состояния ликворообращения с целью определения показаний к хирургическому ле-

чению гидроцефалии. К этим методам относят фазоконтрастную магниторезонансную томографию с одномоментным проведением пульсометрии, транскраниальную оксиметрию, доплерографическое исследование кровотока сосудов головного мозга. Эти методы диагностики у детей с гидроцефалией позволяют определить тактику ведения пациентов с данной патологией.

Введение. Гидроцефалия является угрожающим жизни состоянием при многих заболеваниях центральной нервной системы. Эта патология, общими проявлениями которой являются возрастание содержания воды в тканях головного мозга, с расширением внутричерепных ликворосодержащих пространств и повышением внутричерепного давления, представляет собой одну из важных проблем современной нейрохирургии. Понимание патогенетического механизма развития гидроцефалии, ее течения, своевременное распознавание этой патологии позволит выбрать адекватные и рациональные пути диагностики и хирургического лечения, что позволит улучшить прогноз жизни пациентов. Вместе с тем существуют состояния, при которых избыточное скопление жидкости в полости черепа не сопровождается повышением внутричерепного давления, не имеет клинических проявлений, что позволяет избежать хирургического лечения и выбрать наблюдательную тактику, что особенно важно у пациентов детского возраста.

На современном этапе происходит сложная замена основных, общепринятых положений по транспорту воды в полости черепа. Положительный импульс это направление получило в связи с крупнейшим фундаментальным прорывом в биологии и медицине — открытием мембранных водных каналов — аквапоринов [1]. Их открытие значительно углубляет понимание водного обмена головного мозга и патогенеза гидроцефалии. Эти водные наноканалы функционируют по закономерностям нанофлюидики и обеспечивают быстрый перенос воды между кровью и паренхимой головного мозга. В функциональном аспекте они представляют единое целое с межклеточными нанопространствами головного мозга. Обмен цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и интерстициальной жидкости остается во многом загадкой и в настоящее время [2].

Классическое представление об обмене ЦСЖ исходит от исследований Кушинга (1929). Его концепция «третьей циркуляции» — описания объемного тока ЦСЖ — представлялась неоспоримой и поддерживается даже в некоторых последних обзорах. Согласно традиционной классической модели предполагается, что подавляющее количество ЦСЖ продуцируется в хориоидальном сплетении, проходит через желудочки, цистерны, субарахноидальное пространство, где в основном адсорбируется в венозные синусы в кровь через арахноидальные ворсинки. ЦСЖ вытекает из желудочков однопоточным потоком. Считается, что до 80% ЦСЖ секретируется хориоидальным сплетением в полости желудочков; паренхима головного мозга привносит оставшиеся 20%. Обструкция или выраженный стеноз водопровода мозга различной этиологии могут приводить к развитию тривентрикулярной гидроцефалии головного мозга [3, 4].

В свете новых данных подвергается сомнению классическое представление об однопоточном движении ЦСЖ [5]. В качестве альтернативной выдвигается капиллярная теория, которая утверждает, что ЦСЖ продуцируется и сорбируется главным образом капиллярами головного мозга. Следует отметить, что теоретические представления об обмене ЦСЖ, положенные в основу данной статьи как раз

предполагают обмен на уровне капилляров. Такой механизм был подробно описан нами более 10 лет назад [6, 7].

Исследования показали, что ЦСЖ и интерстициальная жидкость (ИЖ) образуются путем фильтрации воды через стенки артериальных капилляров головного мозга. При этом осмотиты плазмы задерживаются в крови, возникает осмотическое противодействие, что приводит к тому, что вода из ЦСЖ и ИЖ абсорбируется в венозные капилляры и посткапиллярные вены. Осциллирующие пульсации внутричерепного давления обеспечивают возвратно-поступательное движение ЦСЖ, приводят к разнонаправленному распределению веществ в этой жидкости и их перемешиванию. В условиях физиологических давлений абсорбция ЦСЖ в венозные синусы не будет иметь определяющее значение в силу относительно малой поверхности абсорбции по сравнению с огромной поверхностью микрососудов [8].

Таким образом, ЦСЖ течет не как однонаправленный непрерывный поток, а ее движение характеризуется пульсирующим поступательно-возвратным движением по всей центральной нервной системе [9].

Изучение водного метаболизма и динамики потоков воды наиболее успешно осуществляется методами функциональной магниторезонансной томографии (фМРТ). Магниторезонансная визуализация предоставляет широкие диагностические и исследовательские возможности. Фазоконтрастная T2-взвешенная МРТ-визуализация позволяет исследовать с высоким временным разрешением течение ЦСЖ.

Новые методы неинвазивного мониторинга водного обмена головного мозга, какими, в частности, являются функциональные методы магнитно-резонансной визуализации, обеспечивают возможность объективизации состояния водного обмена головного мозга.

При исследовании патогенеза нарушений ликвородинамики, в т. ч. гидроцефалии у детей, следует учитывать новые фундаментальные данные о наличии осцилляторного движения воды во внутрижелудочковой системе головного мозга (ГМ), синхронизированного с фазами сердечного цикла; существовании в мембранах всех клеток белковых трансмембранных водных каналов — аквапоринов; возможности фармакологической и гормональной регуляции как активности, так и экспрессии аквапоринов [1]. Таким образом, в связи с изменениями фундаментальных представлений о ликвородинамике возникла необходимость в уточнении критериев оценки состояния ликворообращения с целью определения показаний к хирургическому лечению гидроцефалии. К этим методам относят фазоконтрастную МРТ с одномоментным проведением пульсометрии, а также церебральную оксиметрию и доплерографическое исследование кровотока сосудов ГМ.

Материалы и методы. Нами проведен всесторонний анализ 25 пациентов детского возраста, поступивших в нейрохирургическое отделение № 3 (для детей) РНПЦ неврологии и нейрохирургии с диагнозом «гидроцефалия», на основании которого разработан метод диагностики нарушений циркуляции цереброспинальной жидкости головного мозга.

Возраст обследованных пациентов с гидроцефалией составил от 1 мес. до 10 лет, большинство из них (22 человека) были младше 12 мес., медиана — 4 мес.; из них 17 пациентов мужского пола, 8 — женского. Причиной развития гидроцефалии у 8 (32%) пациентов явились стенозы водопровода мозга различной этиологии, перивентрикулярные кровоизлияния — у 6 (24%), врожденные пороки

развития — у 5 (20%), другие причины, такие как опухоль головного мозга, инфекция и пр. — 6 (16%) пациентов.

Обследования выполнялись с использованием магнитно-резонансной томографии с напряженностью магнитного поля 1,5–3 Тл в соответствии с протоколом исследования и пакета программ General Electric в комплекте томографа Discovery750 в режиме исследования аксиального тока цереброспинальной жидкости (AXCSFFlow), лазерной церебральной оксиметрии, транскраниальной доплерографии кровотока в артериях головного мозга (средняя мозговая артерия). Осуществлялась математическая обработка данных с использованием программ Mathematica 10, Digitizer, TableCurve, Excel, ClearCanvas.

Всем обследованным пациентам МРТ проводилось в состоянии медикаментозного сна. До процедуры МРТ обеспечивали синхронизацию нейровизуализационных измерений с фазами сердечного цикла. Для этого использовали оптическое сенсорное устройство, надеваемое на палец пациента и подключаемое к аппарату МРТ, либо грудные отведения с использованием специальных электродов, подключаемых к аппарату МРТ.

Исходную первичную информацию нейровизуализации движения ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе получали с использованием пакета программ для исследования данных функциональной фазоконтрастной МРТ-нейровизуализации, которые должны прилагаться в комплекте МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5–3 Тл в соответствии с протоколом исследования в режиме исследования аксиального тока ЦСЖ.

Обязательным условием корректного выполнения исследования являлась установка оптимального угла наклона магнитного среза, при котором плоскость среза должна быть перпендикулярна продольной оси Сильвиева водопровода в области измерения (рисунок 1). Толщина магнитного среза должна быть 3–4 мм.

При процедуре МРТ пациенту с помощью оптического сенсорного устройства синхронизировали нейровизуализационные измерения с фазами сердечного цикла. Наклон магнитного среза выбирали так, чтобы плоскость среза была перпендикулярна продольной оси водопровода мозга в области измерения. Полученные данные об объемных скоростях СМЖ в Сильвиевом водопроводе обрабатывали с построением интегральных графиков и расчетом систолического V_s и диастолического V_d объемов СМЖ.

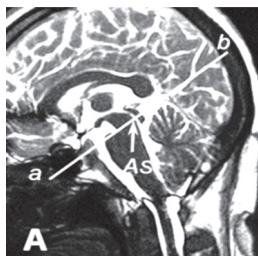


Рисунок 1. — Исследование методом функциональной фазоконтрастной МРТ-визуализации скорости течения ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе.

Линия ab показывает плоскость и угол среза, необходимые для правильного исследования, AS указывает Сильвиев водопровод

С использованием пакета программ для исследования данных функциональной фазоконтрастной МРТ-нейровизуализации регистрировали графики изменения объемных скоростей ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе (рисунок 2).

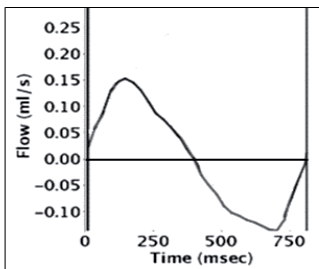


Рисунок 2. — Осциллирующие пульсации объемных скоростей потоков ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе (один сердечный цикл)

Течение ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе носит колебательный возвратно-поступательный характер и связано с фазами сердечного цикла (рисунок 2).

Для обработки полученной графической информации использовали пакет программ, позволяющих оцифровывать и интегрировать графические данные.

В норме у здоровых людей в фазе систолы наблюдается краниокаудальное направление тока ЦСЖ — объемная скорость течения ЦСЖ имеет положительные значения — ЦСЖ вытекает из желудочков. В фазе диастолы направление потока изменяется на противоположное (рисунок 3).

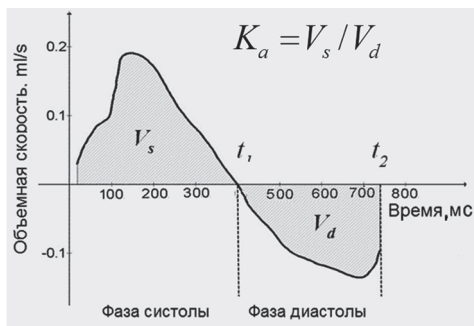


Рисунок 3. — График зависимости объемных потоков течения ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе от времени в пределах полного сердечного цикла. Компьютерная обработка результатов на рисунке 2

Выполняли оцифровку полученных графических данных. Необходимо произвести расчет систолического V_s и диастолического V_d объемов ЦСЖ, которые определяются как интеграл под графиком соответствующей фазы сердечного цикла. Расчеты площадей под кривой изменения объемных скоростей ЦСЖ определяется методом численного интегрирования с использованием соответствующих программ.

$$\int_0^{t_1} F(t)dt \text{ — интегральный систолический объем ЦСЖ;} \quad (1)$$

$$\int_{t_1}^{t_2} f(t)dt \text{ — интегральный диастолический объем ЦСЖ.} \quad (2)$$

Показатели нормального ликворотока в Сильвиевом водопроводе у здоровых людей составляют: $V_s = 15,4 \pm 11,6$ мл/мин и $V_d = 10,0 \pm 8,1$ мл/мин. При этом глобальный ток ЦСЖ у здоровых людей имеет краниокаудальное направление и составляет от 1,0 до 10,7 мл/мин при среднем значении 4,8 мл/мин.

Для характеристики направления течения ЦСЖ вводится параметр K_a — показатель асимметрии потоков. Он представляет собой отношение по модулю интегрального систолического объема ЦСЖ к ее интегральному диастолическому объему:

$$K_a = V_s / V_d. \quad (3)$$

В норме значения K_a составляют $1,6 \pm 0,2$. Область изменений этого параметра у здоровых людей составляет:

$$1 < K_a < 1,8. \quad (4)$$

Для характеристики величины направленного потока ЦСЖ вводится параметр V_{sd} — глобальный поток. Он представляет собой разность интегрального систолического объема ЦСЖ и интегрального диастолического объема:

$$V_{sd} = (V_s - V_d). \quad (5)$$

Область изменений этого параметра у здоровых людей составляет:

$$0 < V_{sd} < 10,7. \quad (6)$$

При получении данных при фазоконтрастной МРТ наиболее значимыми являются оценка расчетного коэффициента асимметрии потоков K_a и показателя глобального потока V_{sd} , а также наличие клинических проявлений или их отсутствие для принятия решения о лечении пациента.

В норме у здоровых людей значения K_a составляли $1,6 \pm 0,2$; разность систолического объема ЦСЖ и диастолического объема положительна и имеет небольшие значения $0 < V_{sd} < 10,7$.

Нами показано, что показатель асимметрии K_a больше единицы и положительного V_{sd} означает, что направление глобального потока ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе краниокаудальное, т. е. соответствует ее нормальному физиологическому течению, как это следует из классических представлений о ликвородинамике. Положительная и не превышающая 10,7 мл/с разность систолического объема ЦСЖ и диастолического объема отображает физиологический ликвороотток.

Пример графика магнитно-резонансной визуализации объемного тока ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе при $K_a > 1$ и нормальных V_{sd} показан на рисунке 3.

Мы полагаем, что при $K_a > 1$, $V_{sd} > 10,7$ и отсутствии клинических проявлений пациент в лечении не нуждается (может быть вариантом нормы с активной продукцией ликвора) и лечение не требуется.

При $K_a > 1$, $V_{sd} > 10,7$ и наличии клинической картины (неврологической симптоматики) пациент нуждается в дообследовании с целью решения вопроса о тактике лечения.

Пример графика магнитно-резонансной визуализации объемного тока ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе при $K_a > 1$ и $V_{sd} > 10,7$ показан на рисунке 4.

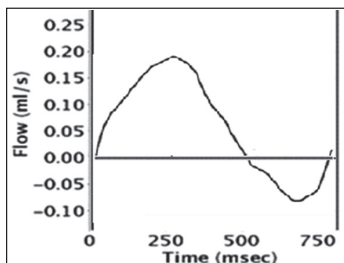


Рисунок 4. — График магнитно-резонансной визуализации объемного тока ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе при $K_a > 1$ и высоком $V_{sd} (>10,7)$

При $K_a < 1$, $-10,7 < V_{sd} < 0$ и отсутствии клинических проявлений пациент нуждается в дообследовании и динамическом наблюдении.

При $K_a < 1$, $-10,7 < V_{sd} < 0$ и наличии клинических проявлений пациент нуждается в дообследовании с консервативной терапией внутричерепной гипертензии.

Пример графика магнитно-резонансной визуализации объемного тока ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе при $K_a < 1$ и $-10,7 < V_{sd} < 0$ показан на рисунке 5.

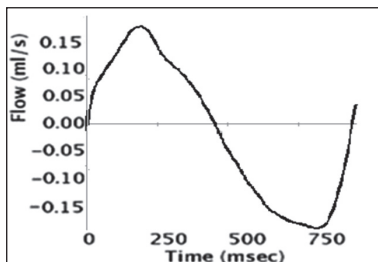


Рисунок 5. — График магнитно-резонансной визуализации объемного тока ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе при $K_a < 1$ и низком отрицательном глобальном потоке V_{sd}

При $K_a < 1$, $V_{sd} < -10,7$ и отсутствии клинической симптоматики пациент нуждается в дообследовании с консервативной терапией внутричерепной гипертензии.

При $K_a < 1$, $V_{sd} < -10,7$ и наличии клинических проявлений имеет место нарастание отека головного мозга, пациент нуждается в лечении (терапия и/или хирургия).

При $K_a \approx 1$, $V_{sd} \approx 0$ (интегральный систолический и интегральный диастолический объемы ЦСЖ равны) и отсутствии клинических проявлений пациент нуждается в дообследовании.

При $K_a \approx 1$, $V_{sd} \approx 0$ и наличии клинических проявлений пациент нуждается в дообследовании с контролем внутричерепной гипертензии.

Пример графика магнитно-резонансной визуализации объемного тока ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе при $K_a \approx 1$, $V_{sd} \approx 0$ показан на рисунке 2.

При $V_d \approx 0$ и $V_s \approx 0$ отсутствуют систолический и диастолический потоки при исследовании в режиме фазоконтрастной T_2 -взвешенной МРТ (рисунок 6). В данном случае имеет место окклюзия Сильвиева водопровода, обусловленная наличием патологии (опухоль, стеноз и др.).

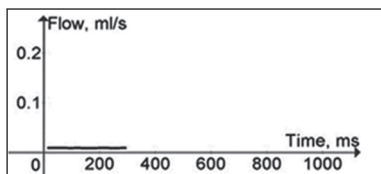


Рисунок 6. — Полная окклюзия Сильвиева водопровода

Если полученные данные коррелируют с клинической картиной (застойные явления дисков зрительных нервов, симптомы повышения внутричерепного давления, расширение боковых и третьего желудочков головного мозга), то показано лечение для коррекции нарушений ликвородинамики.

Из группы обследованных (25 пациентов детского возраста с гидроцефалией) по разработанной методике с учетом применения вышеуказанных критериев и клинических проявлений было рекомендовано хирургическое лечение 17 детям. Из них при стенозе водопровода мозга хирургическое лечение (эндоскопическая перфорация дна III желудочка) выполнено трем из 8 пациентов; при перивентрикулярных кровоизлияниях и пороках развития шунтирующие — всем пациентам (11 человек): у двух из них (дети с перивентрикулярными кровоизлияниями) шунтирующие операции сочетались с эндоскопическими; при гидроцефалии воспалительного генеза хирургическое лечение (вентрикуло-перитонеальное шунтирование) выполнено одному из 2 пациентов. Все пациенты выписаны из отделения с положительной динамикой в компенсированном состоянии без клинических признаков внутричерепной гипертензии.

Заключение. Выполнено клиническое исследование водного обмена головного мозга при гидроцефалии у детей по параметрам течения ЦСЖ в Сильвиевом водопроводе с применением фазоконтрастной МРТ в пределах полного сердечного цикла. Определены интегральные систолические и диастолические объемы ЦСЖ, коэффициент K_a , представляющий отношение интегрального систолического и диастолического объема ЦСЖ, направление и скорости объемного глобального течения ЦСЖ. Предложен новый метод диагностики нарушений циркуляции cerebrospinalной жидкости головного мозга.

Показано, что методы функциональной магнитно-резонансной визуализации позволяют получить дополнительные диагностические критерии оценки цере-

брального водного обмена, которые могут быть использованы для уточнения тактики лечения пациентов с гидроцефалией, в т. ч. для определения необходимости нейрохирургического вмешательства. Интерпретация данных фазоконтрастной МРТ базируется на новой развиваемой концепции развития отека головного мозга с учетом закономерностей осцилляторного движения воды по нанопространствам аквапориновых трансмембранных белковых каналов [10].

Литература

1. Титовец, Э.П. Аквапорины человека и животных. Фундаментальные и клинические аспекты / Э.П. Титовец. — Минск, 2007. — 239 с.
2. Титовец, Э.П. Церебральный отек и современные направления его лечения / Э.П. Титовец, А.Ф. Смеянович // Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук. — 2011. — № 2. — С. 84–94.
3. Davson, H. Physiology and Pathophysiology of the Cerebrospinal Fluid / H. Davson, K. Welch, M.B. Segal. — Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1987.
4. Figueroa, R.E. Classical concepts of hydrocephalus / R.E. Figueroa // In: Imaging of the brain. — Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2013. — P. 975.
5. Tokuda, T. New findings and concepts on production and absorption of cerebrospinal fluid: reconsiderations and revisions of an unquestioningly accepted dogma of 100 years / T. Tokuda, S. Kida // Brain Nerve. — 2015. — Vol. 67, № 5. — P. 617–626.
6. Определение параметров волн внутричерепного давления в диагностике отека и гипоксии головного мозга / Э.П. Титовец [и др.] // Достижения медицинской науки: реценз. науч.-практ. ежегод. — Минск: РНМБ, 2014. — Вып. 18. — С. 41.
7. Титовец, Э.П. Новый концептуальный подход к рассмотрению водного обмена головного мозга, церебрального отека, гипоксии и ишемии / Э.П. Титовец, Л.П. Пархач // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сб. статей междунар. науч. конф. — Минск, 2014. — Ч. 1. — С. 339–341.
8. Bulat, M. Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid / M. Bulat, M. Klarica // Brain Res. Rev. — 2011. — Vol. 65, № 2. — P. 99–112.
9. A new look at cerebrospinal fluid circulation / T. Brinker [et al.] // Fluids Barriers CNS. — 2014. — Vol. 11. — P. 10.
10. Исследование нарушений водного обмена головного мозга методами функциональной магнитно-резонансной визуализации / Э.П. Титовец, А.Ф. Смеянович, Л.П. Пархач // Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук. — 2015. — № 1. — С. 65–72.

APPLICATION OF PHASE-CONTRAST MRI IN CHILDREN WITH HYDROCEPHALUS

Kalenchik S.I., Parkhach L.P., Bosyakova E.V., Titovets E.P., Smeyanovich A.F., Voitov V.V.

*State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

At the present time there is a complex replacement of the basic, common provisions on transport of water in the brain and is connected with major fundamental breakthrough in biology and medicine – the discovery of membrane water channels — aquaporins. The discovery of aquaporins significantly deepens the understanding of water metabolism of the brain and the pathogenesis of hydrocephalus.

In connection with changes of terms and fundamental concepts of exchange of water in the substance of the brain has arisen a need to clarify criteria for the assessment of liquor circulation for the purpose of issuing the indications for surgical treatment

of hydrocephalus. The methods allowing to assess the state of CSF dynamics and its disorders, defining the indications for either method of treatment include vasoconstriction magnetic resonance imaging with simultaneous holding pulsometry. Conducting these diagnostic methods in children with hydrocephalus allows to determine the tactics of patients with this disease.

УДК 611.165 : 616-073.15-005.7

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СПИНАЛЬНОЙ ДУРАЛЬНОЙ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ, СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Кацаевич С.В.¹, Смянович А.Ф.¹, Тельцов Г.В.¹, Кисурин Е.В.¹, Танин А.Л.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последилового образования, Минск, Республика Беларусь

Реферат. Несмотря на то, что спинальные артериовенозные фистулы (АВФ) являются наиболее встречаемой спинальной сосудистой патологией, они зачастую плохо диагностируются, и если их не лечить должным образом, могут приводить к тяжелым неврологическим нарушениям и инвалидизации пациентов. Результат лечения спинальных дуральных АВФ зависит от полноты и адекватности оценки патологических анастомозов между питающей артерией и дренажной веной, включение которого может быть безопасно и радикально проведено с помощью эндоваскулярных технологий. В этой статье мы представили наш опыт выполнения данной операции у пациента с дуральной артериовенозной фистулой.

Введение. Установлено, что сосудистые аномалии спинного мозга — это гетерогенная группа диспластических образований сосудистого генеза, не имеющих признаков бластоматозного роста, расположенных в спинном мозге, его корешках, оболочках, окружающей клетчатке и позвонках, воздействующих на спинной мозг, корешки или сосуды, участвующие в их кровоснабжении и венозном оттоке, и в 41% случаев сочетающихся с врожденными аномалиями других систем и органов, в т. ч. с сосудистыми. Полиморфизм клиники сосудистых аномалий обусловлен их гистологическим вариантом, локализацией, особенностями анатомического строения собственно спинного мозга и его кровоснабжения, а также функциональным отличием спинного мозга от головного [1].

Раннее выявление сосудистых аномалий этой локализации остается трудной задачей, поэтому они часто приводят к тяжелым неврологическим выпадениям и инвалидизации пациентов.

Распределение артериовенозных мальформаций (АВМ) по типам важно для выбора методов лечения и прогнозирования. Оно строится на данных ангиографии, особенностях строения афферентных и эфферентных сосудов, формирования артериовенозных шунтов, на оценке формы сосудистого конгломерата, а также характера гемодинамики в аневризме [2, 5, 15, 16].

Спинальные дуральные артериовенозные фистулы являются разновидностью артериовенозных мальформаций и характеризуются патологическим соустьем меж-

ду артериями твердой мозговой оболочки дурального выворота корешка и спинальной сегментарной дренирующей веной [7]. Заболевание характеризуется шунтированием в спинальную венозную систему (перимедуллярные вены) большого количества крови, повышением венозного давления во всей спинальной венозной системе. Это затрудняет отток крови из капиллярной системы спинного мозга, приводит к развитию т. н. гипертензионной венозной сосудистой миелопатии [8]. Клинически такое заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием. При естественном течении у 94% пациентов через 5 лет от начала заболевания развивается нижняя параплегия [8–10].

Одним из первых клинических проявлений болезни считается корешковая боль. Ее возникновение связывают с давлением расширенных сосудов на задние корешки или с тромбозом вен. Вместе с корешковой болью появляются очаговые спинальные симптомы, варьирующие в зависимости от уровня поражения. Болезнь протекает с ремиссиями и в основном имеет прогрессирующий характер.

Yasargil M. (1976) выделяет три формы течения болезни: апоплектическую, интермиттирующую и прогрессирующую. Острое апоплектическое течение заболевания наблюдается примерно в 15–20% случаев, сочетается с субарахноидальным кровоизлиянием и чаще бывает у молодых пациентов. Прогрессирующее течение встречается в 30–40% случаев и обусловлено ишемией спинного мозга. Пациенты с типичными неврологическими нарушениями в течении месяца и нескольких лет лечатся по поводу предполагаемого ревматизма. Боли в конечностях усиливаются в ночное время, после горячей ванны или курортного лечения; сочетаются с нарушениями чувствительности, которая постепенно и незаметно переходит в анестезию. Углубление расстройств чувствительности наступает нередко после физических нагрузок.

На основании анализа своего материала Н. Pia и Н. Vogelsang (1965) выделили три стадии заболевания у пациентов с АВМ спинного мозга: 1 — раннюю (кратковременные обратимые изменения); 2 — среднюю (спастические парезы, частичные выпадения чувствительности и нарушения в мочеполовой сфере); 3 — конечную (вялые параличи, полное поперечное поражение спинного мозга) [19].

Основным методом хирургического лечения спинальных дуральных АВФ является выключение патологического соустья между артерией и веной.

Дуральные АВФ в зависимости от объема кровотока и размера притоков и дренирующих сосудов различные авторы предлагают оперировать как эндоваскулярно, так и микрохирургически [7, 11]. Показания к этим вмешательствам, так же как и оценка их эффективности, разноречивы [7, 11, 22].

Так, сторонники микрохирургических вмешательств считают, что данные операции позволяют радикально выключить спинальную дуральную АВФ, избежать повторных операций [3, 7]. При микрохирургическом вмешательстве выключается сегментарная, ретроградно дренирующая дуральную фистулу вена. Ее выключение полностью исключает возможность рецидивов фистулы [6]. В то же время, учитывая, что эта вена ретроградно дренирует артериальную кровь в перимедуллярные вены, она в спинальном дренаже участия уже не принимает, и ее выключение абсолютно безопасно. Выключение сегментарной вены ни разу не сопровождалось неврологическим усугублением симптоматики [7, 9, 20]. Эндоваскулярные же вмешательства приводят только к временному эффекту, а пролеченные эндоваскулярно

дуральные АВФ часто реканализируются (в 21–43% случаев, по данным различных авторов), что ведет к рецидиву и дальнейшему прогрессированию клинической неврологической симптоматики [8, 11, 13, 14].

Другую точку зрения высказывают врачи-интервенционные нейрорадиологи, занимающиеся эндоваскулярным лечением дуральных АВФ. По их мнению, эндоваскулярная эмболизация фистулы является современным эффективным альтернативным вмешательством, преимуществом которого является минимальная инвазивность процедуры [2, 6, 12, 17, 18]. Использование соответствующего инструментария позволяет произвести суперселективную катетеризацию притоков фистулы, а доступные повсеместно новые эмболизирующие материалы более дистально проникают в сосудистое русло АВФ, что исключает ее реканализацию. Они считают, что рецидив дуральной АВФ также можно повторно лечить эндоваскулярно [4, 12].

Клинический пример

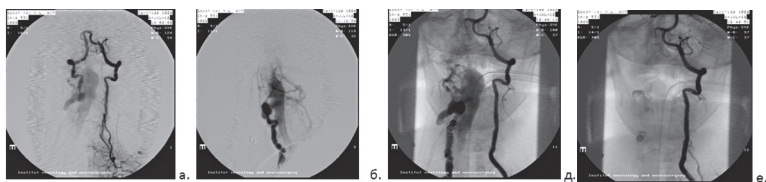
Пациент Г., 45 лет, поступил в нейрохирургическое отделение № 1 УЗ «5-я ГКБ» г. Минска 28.06.2012 по направлению Могилевской областной больницы с жалобами на боли в шейном отделе позвоночника, выраженную слабость в руках и ногах.

Анамнез заболевания: считает себя больным с февраля 2012 г., когда появились сильные боли в шейном отделе позвоночника, амбулаторно лечился по поводу остеохондроза шейного отдела позвоночника. В мае того же года боли резко усилились; 26.04.2012 был госпитализирован в неврологическое отделение по месту жительства, где постепенно развилась слабость в руках и ногах, появилось учащенное мочеиспускание. При МРТ-обследовании выявлена АВФ правой позвоночной артерии со сдавлением гигантским аневризматическим мешком спинного мозга на шейном уровне. Для дальнейшего лечения направлен в УЗ «5-я ГКБ» г. Минска.

Неврологический статус при поступлении: в сознании, ориентирован, снижена память на текущие события. Зрачки равные, горизонтальный мелкоразмашистый нистагм с ротаторным компонентом влево только в горизонтальном положении, чуть ограничена подвижность мягкого неба, глоточные рефлексы вызываются, язык отклонен влево, движения в шейном отделе позвоночника резко ограничены. Выраженное напряжение паравerteбральных мышц, легкая гипотрофия мышц плечевого пояса, тонус в правых конечностях дистоничен, в левых повышен по пирамидному типу, сила в правой руке 3б., в левой 2б., в ногах 3б. Рефлексы высокие S>D, патологический рефлекс Бабинского с обеих сторон, гипестезия C4-Th1 слева, плохо выполняет координаторные пробы с ног. Походка спастико-атактическая, отмечается припухлость в надключичной области справа.

После поступления наблюдалась быстрая отрицательная динамика в виде нарастания тетрапареза до глубокого, перестал самостоятельно передвигаться в течение 2-х сут.

04.07.2012 была выполнена эндоваскулярная операция — комбинированная окклюзия правой ПА выше и ниже АВФ спинного мозга на уровне C2–C3 позвонков микроспиралями и гистоакрилом. Тотальное выключение АВФ из кровотока (рисунки 1).



а — ангиограммы левой позвоночной артерии (ПА) прямая проекция;
б — ангиограммы правой ПА боковая проекции; д — этап эмболизации
(установка микроспиралей) прямая проекция; г — контрольная ангиография левой ПА
прямая проекция — АВФ не заполняется

Рисунок 1. — Ангиограмма левой позвоночной артерии

Послеоперационное течение гладкое. Отмечается значительное клиническое улучшение состояния. Передвигается самостоятельно, сам себя обслуживает, сохраняется умеренный тетрапарез с положительной динамикой.

Для курса восстановительного лечения 20.07.2012 был госпитализирован в Республиканскую клиническую больницу медицинской реабилитации. Была рекомендована повторная госпитализация в РНПЦ НН для контрольной ангиографии через 6 мес. или при ухудшении состояния.

Через 3 недели после операции пациент стал отмечать ухудшение состояния — вновь стал нарастать тетрапарез. 30.08.2012 повторно госпитализирован в нейрохирургическое отделение № 1 УЗ «5-я ГКБ» г. Минска.

Неврологический статус при поступлении: положение вынужденное, голова повернута влево. Черепные нервы — нистагмод, грубые рефлексы орального автоматизма, левая половина мягкого неба свисает, глоточные рефлексы не вызываются, тонус в конечностях повышен по пирамидному типу, диффузная гипотрофия мышц верхних конечностей, сила в проксимальных отделах рук 1б, ног 2б., в дистальных 3б. Рефлексы высокие D=S. Патологический рефлекс Бабинского с обеих сторон, гипестезия справа с уровня C2–C4, слева с уровня C2–Th8, глубокая чувствительность сохранена.

МРТ шейного отдела позвоночника (ШОП) 30.08.12 — в переднем эпидуральном пространстве справа на уровне C2–3 определяется образование, имеющее гипоинтенсивные участки на T1 и T2, размером 21×14×50 мм спинной мозг компримирован, смещен влево. МР-картина АВ-фистулы ШОП со давлением спинного мозга гигантским аневризматическим мешком (рисунок 2)

31.08.2012 при контрольной ангиографии выявлена реканализация АВФ, заполнение гигантского аневризматического мешка ретроградно из бассейна левой ПА через V3–V4 сегмент правой ПА, а также из ветвей восходящей шейной артерии справа.

Выполнена повторная эндоваскулярная операция: комбинированная окклюзия правой ПА выше АВФ в V3 сегменте микроспиралами и гистоакрилом. Окклюзия ветвей правой восходящей шейной артерии гистоакрилом. Тотальное выключение АВФ из кровотока (рисунок 3).

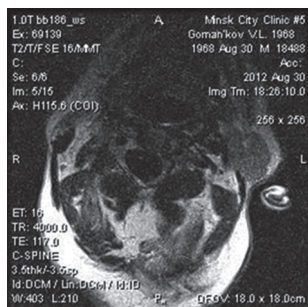


Рисунок 2. — Результаты МРТ шейного отдела позвоночника



а — ангиограмма левой ПА прямая проекция — сброс крови через фистулу, основная артерия не контрастируется; б — ангиограмма левой ПА прямой проекции — этап установки микроспиралей; в — контрольная ангиография левой ПА прямая проекция — АВФ не заполняется, при этом стала контрастироваться основная артерия

Рисунок 3. — Ангиограмма левой позвоночной артерии

В послеоперационном периоде значительная положительная динамика. Наросла сила в конечностях, лучше глотает.

Неврологический статус после операции: контактен, ориентирован в пространстве и времени. Зрачки Д = С, мелкоамблиопический горизонтальный нистагм при взгляде влево, асимметрия оскала слева, ограничена подвижность мягкого неба, глотательные рефлексы не вызываются, грубые рефлексы орального автоматизма, поперхивание при глотании, тонус в конечностях повышен по пирамидному типу, больше слева, диффузная гипотрофия дистальных отделов верхних конечностей, сила диффузно снижена в руках и ногах до 3–3.5б., рефлексы высокие S>D, патологические рефлексы Бабинского с обеих сторон, координаторные пробы — промахивание с обеих сторон. Самостоятельно не передвигается из-за атаксии, гипестезия С2–Th3 с обеих сторон, глубокая чувствительность сохранена.

Для дальнейшего лечения переведен в неврологическое отделение Бобруйской ЦБ санитарным транспортом на 10-й день. Рекомендовано: МРТ-контроль ШОП через 5 мес. Госпитализация в РНПЦ НН для контрольной ангиографии через 6 мес.

Госпитализирован нейрохирургическом отделении № 1 РНПЦ НН 09.04.2013.

Неврологический статус при поступлении: в сознании, ориентирован, адекватен. Отмечает значительную положительную динамику. Зрачки Д = С, сохраняется мел-

коразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде влево, несколько ограничена подвижность мягкого неба, глотательные рефлексы вызываются, поперхивания при глотании нет. Наросла сила в конечностях — сила в руках 3б, в ногах 4б., передвигается самостоятельно, сам себя обслуживает.

МРТ ШОП 12.04.13 — костно-деструктивных изменений на исследуемом уровне не выявлено. Шейный лордоз выпрямлен. Высота и интенсивность сигнала межпозвонковых дисков С4–5, С5–6–7 снижены. Признаков компрессии дурального мешка на исследуемом уровне не выявлено. В спинном мозге на уровне С2 гиперинтенсивный очаг, размером 6×4 мм сосудистого характера (тромбированный аневризматический мешок). Сагиттальный размер позвоночного канала на уровне С5 13 мм. Правая позвоночная артерия не визуализируется (рисунок 4).



Рисунок 4. — Результаты МРТ ШОП от 12.04.2013

Ангиография БЦА, церебральная ангиография 10.04.13: левая и правая подключичные артерии, левая и правая ОСА, левая ПА. Заключение: фистула не заполняется. Правая ПА не заполняется. Топография сосудов головного мозга не изменена (рисунок 5).

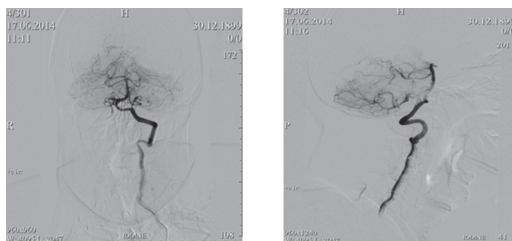


Рисунок 5. — Ангиограмма левой ПА прямая (а) и боковая проекция (б) — АВФ не заполняется

Заключение. До настоящего времени распознавание спинальных сосудистых аномалий остается трудным: вследствие сходства клинической картины их часто принимают за опухоли или рассеянный склероз. В нашем случае от появления первых симптомов до установки окончательного диагноза прошло более 4 мес.

Для успешного хирургического лечения спинальных артерио-венозных мальформаций необходимо получить максимально полное представление об их лока-

лизации, ангиоструктуре и гемодинамике, что обеспечивает дифференцированное применение оптимальной хирургической тактики и современных методов микрохирургических и эндоваскулярных вмешательств в зависимости от типа мальформации.

Эндовасальные оперативные вмешательства являются эффективным способом лечения сложной сосудистой патологии спинного мозга и в настоящее время являются альтернативой традиционным открытым нейрохирургическим вмешательствам.

После операции для контроля необходимо производить МРТ и спинальную селективную ангиографию. Такое сочетание методов может выявить остатки патологического сосудистого образования или заподозрить его рецидив.

Литература

1. Спинальная ангионеврология / А.А. Скоромец [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 608 с.
2. Тиссен, Т.П. Эндоваскулярное лечение артериовенозных мальформаций спинного мозга / Т.П. Тиссен // Нейрохирургия. — 2007. — № 3. — С. 35–42.
3. Слынько, Е.И. Дуральные артериовенозные фистулы спинного мозга — разновидность сосудистой спинальной миелопатии. Хирургическое лечение / Е.И. Слынько, В.А. Хонда // Украин. невролог. журн. — 2011. — № 1. — С. 70–75.
4. Curable cause of paraplegia: spinal dural arteriovenous fistulae / N. Aghakhani [et al.] // Stroke. — 2008. — Vol. 39, № 10. — P. 2756–2759.
5. Bao, Y.H. Classification and therapeutic modalities of spinal vascular malformations in 80 patients / Y.H. Bao, F. Ling // Neurosurg. — 1997. — Vol. 40, № 1. — P. 75–81.
6. Intraoperative indocyanine green angiography for obliteration of a spinal dural arteriovenous fistula / G.P. Colby [et al.] // J. Neurosurg. Spine. — 2009. — Vol. 11, № 6. — P. 705–709.
7. da Costa, L. Spinal cord vascular shunts: spinal cord vascular malformations and dural arteriovenous fistulas / L. da Costa, A.R. Dehdashti, K.G. terBrugge // Neurosurg. Focus. — 2009. — Vol. 26, № 1. — P. E6.
8. Overview of the current role of endovascular and surgical treatment in spinal dural arteriovenous fistulas / A.R. Dehdashti [et al.] // Neurosurg. Focus. — 2009. — Vol. 26, № 1. — P. E8.
9. Diaz Day J. Minimally invasive surgical closure of a spinal dural arteriovenous fistula / J. Diaz Day // Minim. Invasive Neurosurg. — 2008. — Vol. 51, № 3. — P. 183–186.
10. Cervical spine dural arteriovenous fistula presenting with congestive myelopathy of the conus / S. Geibprasert [et al.] // J. Neurosurg. Spine. — 2009. — Vol. 11, № 4. — P. 427–431.
11. Therapeutic clues in spinal dural arteriovenous fistulas — a 30 year experience of 156 cases / C. Hessler [et al.] // Cen. Eur. Neurosurg. — 2010. — Vol. 71, № 1. — P. 8–12.
12. Krings, T. Spinal dural arteriovenous fistulas / T. Krings, S. Geibprasert // Am. J. Neuroradiol. — 2009. — Vol. 30, № 4. — P. 639–648.
13. Endovascular management of spinal vascular malformations / T. Krings [et al.] // Neurosurg. Rev. — 2010. — Vol. 33, № 1. — P. 1–9.
14. National trends in spinal arteriovenous malformations / S.P. Lad [et al.] // Neurosurg. Focus. — 2009. — Vol. 26, № 1. — P. 1–5.
15. Traumatic spinal perimedullary arteriovenous fistula: a case report / X. Meng [et al.] // Acta Neurochir (Wien). — 2010. — Vol. 152, № 8. — P. 1407–1410.
16. Perimedullary arteriovenous fistulas in pediatric patients: clinical, angiographical, and therapeutic experiences in a series of 19 cases / X. Meng [et al.] // Childs Nerv Syst. — 2010. — Vol. 26, № 7. — P. 889–896.
17. Preoperative coil marking to facilitate intraoperative localization of spinal dural arteriovenous fistulas / G. Marquardt [et al.] // Eur. Spine J. — 2009. — Vol. 18, № 8. — P. 1117–1120.
18. Niimi, Y. Endovascular treatment of spinal vascular malformations / Y. Niimi, A. Berenstein // Neurosurg. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 10, № 1. — P. 47–71.

19. Pia, H. Diagnose und Therapie spinaler Angiome / H. Pia, H. Vogelsang // Dtsch Z: Nervenheilkd. — 1965. — Vol. 187. — P. 74–96.
20. Recovery from paraplegia after the treatment of spinal dural arteriovenous fistula: case report and review of the literature / R. Prieto [et al.] // Acta Neurochir. (Wien). — 2009. — Vol. 151, № 11. — P. 1385–1397.
21. Shedid, D. Common origin of the artery of adamkiewicz and a posterior spinal artery with a spinal dural arteriovenous fistula: a case report / D. Shedid, V.K. Podichetty // Br. J. Neurosurg. — 2009. — Vol. 4, № 6. — P. 1–4.
22. Endovascular management of spinal dural arteriovenous fistulas: a review / W. Sivakumar [et al.] // Neurosurg. Focus. — 2009. — Vol. 26, № 5. — P. E15.

SPINAL DURAL ARTERIOVENOUS FISTULA ENDOVASCULAR TREATMENT: CASE REPORT

Kapatchevich S.V.¹, Smeyanovich A.F.¹, Teltsov G.D.¹, Kisurin E.V.¹, Tanin A.L.²

*¹State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus;*

*²State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”,
Minsk, Republic of Belarus*

Despite being the most commonly encountered spinal vascular malformation, spinal dural arteriovenous fistulas are rare and still underdiagnosed entities, which, if not treated properly, can lead to considerable morbidity with progressive spinal cord symptoms. AVF treatment results depend on the completeness and adequacy of pathological anastomosis between feeding artery and drain vein switching off that can be performed safely and radically using endovascular treatment. In this article the authors review experience in performing this surgery in patient with dural arteriovenous fistulas.

КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Куликова С.Л.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Средняя продолжительность жизни для наиболее агрессивных злокачественных опухолей мозга составляет от 8 до 15 мес. Неудовлетворительные результаты существующих методов лечения способствуют поиску новых альтернативных подходов. В статье приведен обзор и анализ исследований, оценивающих эффективность применения кетогенной диеты при первичных злокачественных опухолях мозга.

Введение. Согласно данным международного реестра онкологических заболеваний (GLOBOCAN) ежегодная заболеваемость первичными опухолями мозга составляет 3,7 случая на 100 тыс. населения для мужчин и 2,6 — для женщин, а стандартизованный по возрасту показатель смертности — 2,8 для мужчин и 2,0 для женщин [1, 2]. Современные принципы лечения первичных опухолей мозга включают применение нейрохирургического, радио- и химиотерапевтического методов лече-

ния. Однако средняя продолжительность жизни для наиболее агрессивных злокачественных опухолей мозга составляет от 8 до 15 мес. Неудовлетворительные результаты существующих методов лечения являются движущей силой для развития новых терапевтических подходов [3, 4].

Ряд авторов высказали предположение, что с целью улучшения выживаемости пациентов с первичными опухолями головного мозга в качестве метаболического лечения может быть использована кетогенная диета (КД) [4–8]. Логическое обоснование, лежащее в основе этой теории, опирается на различия между способностью нормальных клеток и клеток опухолей использовать кетоны в виде метаболического топлива. В нормальных физиологических условиях клетки мозга могут получать энергию либо из глюкозы, либо из кетонов. В отличие от этого многие опухоли становятся энергетически более зависимыми от глюкозы [4]. Об этом косвенно может свидетельствовать и тот факт, что гипергликемия связана с более неблагоприятным прогнозом у пациентов с глиобластомой [9]. Таким образом, теоретически применение КД может способствовать улучшению выживаемости пациентов со злокачественными опухолями мозга путем ограничения глюкозы, обеспечивая при этом необходимое метаболическое топливо в виде кетонов для поддержки жизненно важных органов, включая мозг.

КД — это диета с высоким содержанием жира, минимально необходимым для роста и развития количеством белка и резким ограничением углеводов, имитирующая в организме метаболизм, аналогичный возникающему при голодании, и позволяющая длительно обеспечивать высокий уровень кетоза.

На сегодняшний день в практике используются различные варианты диеты, разработан ряд протоколов ее проведения. Выделяют три основных вида КД: классическую КД с использованием комбинации натуральных растительных и животных жиров; MediumChainTriglycerides — диету на основе среднецепочечных триглицеридов и промежуточный вариант — MediumChainTriglycerides — модифицированную диету. Как показали исследования, клиническая эффективность всех трех видов диет одинакова. MediumChainTriglycerides-диеты позволяют использовать более широкий ассортимент продуктов, однако при этом снижаются вкусовые качества блюд и возрастает частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) [11]. Также изучаются недавно разработанные модифицированная диета Аткинса и диета с низким гликемическим индексом [12]. Диета Аткинса не ограничивает количество калорий и более либеральна в отношении количества жиров и белков, однако предусматривает существенное ограничение углеводов от 10 до 20 г/день [12]. Диета с низким гликемическим индексом также показывает многообещающие результаты. Основой для построения данной диеты является категоризация углеводов в соответствии с их действием на уровень глюкозы в крови. Углеводы, приводящие к быстрому и выраженному повышению сахара в крови, считаются высокогликемическими; индукторы умеренной гипергликемии категоризируются как имеющие средний гликемический индекс, а углеводы с малым влиянием на уровень сахара в крови считаются низкогликемическими. При назначении указанной диеты все углеводы или большая их часть должны быть низкогликемическими. По сравнению с кетогенной диетой, при которой рекомендуемое потребление пищевой энергии на 90% представлено жирами, а также отмечается резкое ограничение поступления углеводов (4%) и белков (6%),

диета с низким гликемическим индексом менее рестриктивна и обеспечивает значительно большую гибкость при построении рациона питания [12].

Классическая КД подразумевает под собой соотношение жиры/белки + углеводы 4:1. Энергетическая ценность рациона должна соответствовать 65% от рекомендуемой нормы. Режим питания предусматривает 3–4-кратный прием пищи. Для поддержания стабильного энергетического состояния все приемы пищи — одинаковые по калорийности. Кратность приема пищи определяется величиной кетоза в течение суток, а также индивидуальными потребностями. Основой рациона являются продукты растительного и животного происхождения, богатые жирами. К пищевым продуктам, которые обеспечивают жиры при КД, относятся, в частности, масло, жирные сливки, майонез, оливковое масло [10].

Цель работы — анализ медицинской базы данных PubMed для выявления научных публикаций, оценивающих эффективность применения КД при первичных злокачественных опухолях мозга.

Материалы и методы. По запросу «кетогенная диета» было получено 1854 публикации, наиболее ранние из которых датируются 1931 г. При сужении поиска до ключевых слов «кетогенная диета» и «опухоли мозга» отобраны 40 научных публикаций, 29 из которых опубликованы за последние 5 лет (2011–2016); 25 работ носят обзорный характер, 10 — экспериментальный с использованием в качестве модели мышей и 5 научных публикаций описывают собственный опыт применения КД при злокачественных опухолях мозга [4, 5, 13–15]. Общее количество пациентов, к которым была применена КД, составляет 31.

Результаты и их обсуждение. Были проанализированы 5 научных публикаций, в которых излагался собственный опыт применения КД у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга.

Первая работа была представлена Nebeling L.C. и соавторами (Кливленд, США) в 1995 г., которые описали результат применения MediumChainTriglycerides-модифицированной диеты у двух детей со злокачественными астроцитомами. Для оценки метаболизма глюкозы опухоли применяли позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Спустя 8 недель применения КД отмечено среднее снижение поглощения глюкозы в опухоли на 21,8% у обоих субъектов. У одного пациента отмечены значительные клинические улучшения настроения и формирование новых навыков в ходе исследования. Ребенок продолжал принимать КД в течение еще 12 мес., оставаясь свободным от прогрессирования заболевания. Авторы сделали вывод, что диета не заменяет стандартные противоопухолевые методы лечения, однако предварительные результаты показывают потенциал для клинического применения и заслуживают дальнейшего исследования [13].

Zuccoli G. и соавторы (Италия) в 2010 г. описали наблюдение за пациенткой 65 лет, которая получала КД одновременно с радио- и химиотерапией темозоломидом после частичной резекции глиобластомы. Спустя 2,5 мес. было отмечено уменьшение размеров опухоли. Реакция пациентки на этот терапевтический подход была необычной, поскольку никакие предыдущие отчеты не сообщали о регрессе глиобластомы с использованием радио- и химиотерапии темозоломидом [15].

В 2014 г. Champ C.E. и соавторы ретроспективно проанализировали 53 пациента с глиобластомой, 6 из которых получали КД. К моменту анализа 4 из них были живы при среднем сроке наблюдения 14 мес. Авторы отметили, что ретроспек-

тивный анализ, отсутствие унифицированного дизайна исследования не позволяет делать какие-либо выводы и необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении [5].

Rieger J. и соавторы (2014, Франкфурт, Германия) провели пилотное открытое проспективное исследование ERCO (регистрационный номер NCT00575146), в ходе которого оценивали эффективность КД у 20 пациентов с рецидивирующей глиобластомой. Все пациенты были старше 18 лет, имели рецидив опухоли спустя 6 мес. и больше после первого хирургического лечения, свыше 3-х мес. после радиотерапии. КД проводили после завершения лечения или на фоне приема химиотерапевтического препарата — темозоломида. На исходном уровне и последующих посещениях с 6–8-недельными интервалами (при прогрессировании — в более ранние сроки) оценивали наличие судорог, психический и неврологический статус, качество жизни, жизненно важные функции, лабораторные показатели, а также побочные эффекты. Первичной конечной точкой исследования была целесообразность КД, которую определяли как процент пациентов, прекративших диету из-за непереносимости. Вторичными целями являлись оценка безопасности диеты; процент пациентов, достигших кетоза; выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

Из 20 включенных пациентов 3 прекратили диету при отсутствии прогрессирования через 2–3 недели, потому что по их ощущениям углеводное ограничение негативно влияло на качество жизни. Из оставшихся 17 пациентов регулярный анализ кетонов мочи (по крайней мере два раза в неделю) во время диетического лечения был выполнен у 13 человек, из которых кетоз был обнаружен по крайней мере один раз в 12 случаях (92%). Стабильная кетонурия была достигнута в 73% случаев; 12 пациентов предоставили самоотчеты о побочных эффектах диетотерапии. Никаких серьезных нежелательных явлений отмечено не было. Легкое чувство голода и тяга к углеводам присутствовали в первую неделю лечения и в дальнейшем снижались. Никаких существенных изменений лабораторных показателей отмечено не было.

При оценке эффективности диетотерапии установлены следующие показатели. Медиана времени до прогрессирования на диете составила 5 недель (диапазон — 3–13 недель). У 3 пациентов продолжительность стабилизации была 11, 12 и 13 недель соответственно в каждом из случаев. Медиана общей выживаемости после начала КД была 32 недели (диапазон — 6–86 недель). Авторами проанализирована зависимость между стабильностью кетоза и продолжительностью жизни без рецидива. У пациентов со стабильным уровнем кетоза (6 человек) медиана выживаемости без прогрессирования была 6 недель, а при нестабильном кетозе (5 человек) — 3 недели ($p = 0,069$).

Также в работе выполнена оценка эффективности КД в сочетании с химиотерапией. После констатации прогрессирования из 17 пациентов, получавших КД, 8 человек продолжили диетотерапию в сочетании с химиотерапевтическими лекарственными средствами: тенипозид (1 пациент), бевацизумаб в монотерапии (4 человека) и бевацизумаб + иринотекан (3 наблюдения). Медиана продолжительности без прогрессирования у 7 пациентов, получавших бевацизумаб, составила 20,1 недели (диапазон — 12–124 недели). Эти результаты сравнили с когортой из 28 пациентов, получавших лечение бевацизумабом в тот же период, но без КД. Медиана продолжительности без прогрессирования в этой группе составила 16,1 недели (4–90 недель), $p = 0,38$.

Таким образом, авторами сделано заключение, что данная работа не позволяет сформулировать окончательный вывод об эффективности КД при глиобlastомах, т. к. выборка пациентов была немногочисленной, не было рандомизации и контрольной группы пациентов, поэтому требуются дальнейшие исследования в этом направлении [14].

В 2015 г. Kenneth S. и соавторы (Мичиган, США) инициировали очередное клиническое исследование NCT01535911 для пациентов старше 18 лет с рецидивом глиобlastомы по оценке эффективности КД при данной патологии. Авторы описали первый опыт применения диетотерапии у 2 пациентов [4]. Дизайн исследования предполагает назначение КД продолжительностью в 12 недель пациентам, у которых был диагностирован рецидив глиобlastомы после стандартной терапии (хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия). Диета в идеале должна была состоять из коммерческой формулы (Ketocal®; Нутриция Северная Америка, Gaithersburg, MD), чтобы обеспечить четкое соотношение жиров к белку + углеводы 3:1. Расчетное потребление калорий для каждого субъекта — 20–25 ккал/кг/сут (на 20% ниже суточной нормы). Диетотерапию разрабатывал квалифицированный диетолог, который два раза в неделю осуществлял консультации по телефону с целью оптимизации диеты. На этапе включения в исследование, а также на 6 и 12-й недели выполнялась оценка клинических симптомов, МРТ и ПЭТ.

У первого пациента (мужчина, 55 лет) рецидив глиобlastомы был диагностирован спустя 20 мес. после первичной постановки диагноза, хирургического лечения, радиотерапии и применения темозоломида. Начало диетотерапии осуществлялось с применением готовой смеси для КД Ketocal®, что позволило достичь целевого уровня глюкозы в крови (<80 мг/дл) и кетонов в моче (>3 мМ). Однако спустя 6 дней в виду неудовлетворительных вкусовых качеств готовой смеси пациент был переведен на питание обычными продуктами, но с сохранением соотношения жиров к белку + углеводы 3:1. После перевода уровень кетонов в моче сохранялся >2–3 мМ, однако уровень глюкозы 61% времени был >80 мг/дл. Спустя 4 недели от начала диетотерапии было констатировано дальнейшее прогрессирование заболевания.

У второго пациента (мужчина, 52 года) рецидив глиобlastомы был диагностирован спустя 14 мес. после первичной постановки диагноза, хирургического лечения, радиотерапии и применения темозоломида. На диетотерапии в течение 12 недель удалось поддерживать необходимый уровень кетонов в моче, однако уровень глюкозы в крови не достигал целевого значения (<80 мг/дл), находясь в диапазоне 80–100 мг/дл. Через 6 недель после начала диеты клиническое обследование, ПЭТ продемонстрировали стабильное течение заболевания. Однако на 12-й неделе имелись как клинические, так и рентгенологические признаки прогрессирования опухоли.

Таким образом, у обоих пациентов было диагностировано прогрессирование заболевания. Авторами сделано предположение, что неудача в лечении могла быть обусловлена следующими причинами: 1) не был достигнут целевой уровень гипогликемии (50–70 мг/дл) в каждом случае; 2) возможное наличие гетерогенной экспрессии кетолитических ферментных систем опухоли, что позволяет раковым клеткам использовать кетоны в качестве энергетического субстрата; 3) необходимость более тесного контакта пациента и диетолога для постоянной коррекции диетотерапии [4].

Последние 10 лет появилось большое количество публикаций, анализирующих эффективность КД в лечении фармакорезистентной эпилепсии. Проводится ряд ис-

следований по оценке эффективности диетотерапии при аутизме, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, тяжелой травме и гипоксии. В данной статье нами проанализирована медицинская база данных PubMed с целью обзора работ, посвященных оценке эффективности КД при первичных злокачественных опухолях мозга. Общее количество пациентов, к которым была применена диетотерапия, составило 31 человек. Анализ всех случаев не позволяет сделать однозначные выводы, т. к. все приведенные исследования не являются рандомизированными, включают небольшое количество пациентов, отсутствуют группы сравнения и стандартизированный подход к оценке кетоза. Тем не менее все авторы описывают безопасность диетотерапии и тенденцию к более высоким показателям выживаемости без прогрессирования.

Заключение. Использование КД в качестве вспомогательной терапии в лечении первичных злокачественных опухолей мозга является перспективным. Актуальным является изучение следующих вопросов: какой вариант КД является наиболее эффективным при одновременно хорошей переносимости, на каком этапе следует назначать КД — при первичной диагностике опухоли или при констатации прогрессирования, какой диапазон концентрации глюкозы в крови и кетонов в моче является наиболее эффективным, сколько необходимо калорий в день чтобы максимизировать противоопухолевый эффект, будет ли эффективно использовать КД в монотерапии сразу после хирургического лечения. Чтобы ответить на эти вопросы необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований со стандартизованным протоколом для мониторинга состояния пациента и оценки эффективности.

Литература

1. Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC) / M.L. Bondy [et al.] // *Cancer*. — 2008. — Vol. 113, suppl. 7. — P. 1953–1968.
2. GLOBOCAN. Worldwide Incidence and Mortality of Cancer, 2002 [computer program]. Version. — Lyon: IARC, 2002.
3. Comparison of survival between cerebellar and supratentorial glioblastoma patients: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis / S. Jeswani [et al.] // *Neurosurgery*. — 2013. — Vol. 73, № 2. — P. 240–246.
4. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature / K. Schwartz [et al.] // *Cancer Metab.* — 2015. — Vol. 3. — P. 3.
5. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme / C.E. Champ [et al.] // *J. NeuroOncol.* — 2014. — Vol. 117, № 1. — P. 125–131.
6. Restricted calorie ketogenic diet for the treatment of glioblastoma multiforme / J. Maroon [et al.] // *J. Child Neurol.* — 2013. — Vol. 28, № 8. — P. 1002–1008.
7. Seyfried, T. Cancer as a metabolic disease / T. Seyfried, L. Shelton // *Nutr. Metab.* — 2010. — Vol. 7. — P. 7.
8. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer / T. Seyfried [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2003. — Vol. 89, № 7. — P. 1375–1382.
9. Strong adverse prognostic impact of hyperglycemic episodes during adjuvant chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme / A. Mayer [et al.] // *StrahlentherOnkol.* — 2014. — Vol. 190, № 10. — P. 933–998.
10. Usacheva, E.L. The use of the ketogenic diet in the treatment of drug-resistant epilepsies / E.L. Usacheva, S.O. Ajvazan, T.V. Sorvacheva // *J. Nevrol. and Psihiatr. im. S.S. Korsakova*. — 2004. — № 7. — P. 29–34.

11. Sorvacheva, T.N. Ketogenic diet in treatment of drug-resistant forms of epilepsy in children: clinical evaluation of the effectiveness / T.N. Sorvacheva, E.A. Pirieva, I.A. Kon // *Pediatrics*. — 2004. — № 2. — P. 41–45.
12. Engel, J. Ketogenic Diet. Epilepsy: A Comprehensive Textbook (3-volume set) / J. Engel. — Philadelphia, 2008. — P. 2669–2689.
13. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports / L.C. Nebeling [et al.] // *Nutr.* — 1995. — Vol. 14, № 2. — P. 202–208.
14. ERCO A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma / J. Rieger [et al.] // *Int. J. Oncol.* — 2014. — Vol. 44, № 6. — P. 1843–1852.
15. Metabolic management of glioblastomamultiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: case report / G. Zuccoli [et al.] // *Nutr. Metab.* — 2010. — Vol. 7. — P. 33.

KETOGENE DIET IN TREATMENT OF PRIMARY MALIGNANT TUMORS OF A BRAIN

Kulikova S.L.

*State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

Life expectancy for the most aggressive malignant brain tumor is between 8 and 15 months. Unsatisfactory results of existing treatments require the search for new alternative approaches. In the article there is a review and analysis of studies evaluating the efficacy of the ketogenic diet in primary malignant brain tumors.

УДК 616.711-073/-072.7-08

ВИДЕОАНАЛИЗ ДВИЖЕНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ БОЛЕЙ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Лихачев С.А.¹, Вацилин В.В.¹, Гурский И.С.¹, Еленская С.В.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла МВД Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Целью работы явилась разработка методов диагностики биомеханических нарушений в поясничном отделе позвоночника с использованием метода видеоанализа движений и разработка методов коррекции этих нарушений с использованием методики биологической обратной связи (БОС). Разработанные методы просты в использовании, не требуют дорогостоящего оборудования, хорошо переносятся и могут быть использованы при вертеброгенной патологии и заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Введение. Диагностика поясничных болевых синдромов в клинической практике основывается на жалобах пациента, анамнезе, данных объективного осмотра и результатах дополнительных методов обследования. Традиционно используемые методы диагностики — обзорная и функциональная рентгенография, магнитно-резонансная и рентгеновская компьютерная томография — при обследовании пациентов с патологией позвоночника выявляют морфологические изменения, которые

в значительном числе случаев не имеют клинического значения. Патологические процессы, развивающиеся в различных структурах позвоночника, наряду с болевыми ощущениями сопровождаются мышечно-тоническими нарушениями, изменением объема и характера движений, оценка которых значима в определении имеющихся двигательных нарушений. Таким образом, существует потребность в дополнительных методах обследования, позволяющих регистрировать показатели функциональных нарушений, с целью определения показаний к дифференцированным методам лечения, контроля его эффективности и реабилитации, экспертной оценки нарушения трудоспособности.

Рутинно используемые методы оценки биомеханических нарушений — наблюдение за положением анатомических ориентиров (остистые отростки, валики паравертебральных мышц) при выполнении пациентом движений в поясничном отделе — зависят от индивидуальных навыков врача [1]. Использование ручных угломерных инструментов требует дополнительных затрат времени, при этом результаты измерений все равно в значительной степени подвержены влиянию субъективных факторов [2]. Применение рентгенологических методов для объективизации движения позвоночника ограничено допустимой лучевой нагрузкой [3].

Цель работы — разработка методов диагностики биомеханических нарушений в поясничном отделе позвоночника с использованием метода видеоанализа движений, а также разработка методов коррекции этих нарушений с использованием методики биологической обратной связи (БОС).

Нами разработан метод измерения движений позвоночника, основанный на видеоанализе движений, который позволяет объективно измерять движения в позвоночно-двигательных сегментах поясничного уровня [4]. Разработанная нами методика видеоанализа движений в режиме реального времени позволяет не только диагностировать, но и проводить тренировки с использованием методики БОС [5], основанной на наглядном представлении пациенту данных о состоянии функций его организма, о движениях его тела, что позволяет улучшить их произвольный контроль. Эффективность методик реабилитации с использованием БОС продемонстрирована у пациентов с последствиями ОНМК, посттравматическим стрессовым расстройством, нарушениями равновесия и др. [7].

Разработанное нами программное обеспечение позволяет использовать для измерения движений позвоночника и тренировок с использованием методики БОС доступное оборудование — персональный компьютер с подключенной цифровой видеокамерой. Для исследования движений в поясничном отделе во фронтальной плоскости на коже пациента над остистыми отростками Th12, L1, L2, L3, L4, L5, S1 позвонков закрепляются окрашенные сферические маркеры. Положение маркеров регистрируется цифровой видеокамерой во время выполнения функциональных тестов (наклонов влево и вправо).

При помощи разработанной нами компьютерной программы производится измерение координат центров маркеров и расчет углов Th12L1L2, L1L2L3, L2L3L4, L3L4L5, L4L5S1. Также рассчитывается значение общего угла ρ , образованного прямой, проведенной через центры маркеров над двумя верхними позвонками (Th12 и L1), и прямой, проведенной через центры маркеров над двумя нижними позвонками (L5 и S1).

Объем движений в поясничном отделе и в отдельных его сегментах характеризуется угловыми отклонениями, которые рассчитываются по формулам:

$$\begin{aligned}\Delta\rho &= \rho_{\max} - \rho_0, \\ \Delta\text{Th12L1L2} &= \text{Th12L1L2}_{\max} - \text{Th12L1L2}_0, \\ \Delta\text{L1L2L3} &= \text{L1L2L3}_{\max} - \text{L1L2L3}_0, \\ \Delta\text{L2L3L4} &= \text{L2L3L4}_{\max} - \text{L2L3L4}_0, \\ \Delta\text{L3L4L5} &= \text{L3L4L5}_{\max} - \text{L3L4L5}_0, \\ \Delta\text{L4L5S1} &= \text{L4L5S1}_{\max} - \text{L4L5S1}_0,\end{aligned}$$

где $\rho_{\max}$, $\text{Th12L1L2}_{\max}$, $\text{L1L2L3}_{\max}$, $\text{L2L3L4}_{\max}$, $\text{L3L4L5}_{\max}$, $\text{L4L5S1}_{\max}$ — значения углов при максимальном отклонении; ρ_0 , Th12L1L2_0 , L1L2L3_0 , L2L3L4_0 , L3L4L5_0 , L4L5S1_0 — значения углов в срединном положении.

Приведем пример практического использования метода. Пациент К., 39 лет, направлен на лечение в неврологическое отделение ПГ МБД с диагнозом «вертеброгенная люмбоишиалгия», затяжное течение в связи со стойким болевым синдромом. Выраженность болевого синдрома на момент поступления соответствовала 8 баллам, отмечался легкий паравертебральный миодефанс. Движения позвоночника были исследованы методом видеоанализа до лечения и после. Результаты измеренных величин углов до лечения и после представлены в таблице.

Таблица — Показатели величины углов и угловых отклонений поясничного отдела позвоночника пациента К. до и после лечения

Угол	До пробы влево	Макс. влево	Δ влево	До пробы вправо	Макс. вправо	Δ вправо
ρ	177,2/180	194,9/201,2	17,7/21,2	176,4/177,5	160,0/148,6	-16,4/-28
Th12L1L2	185,7/175,5	188,8/179,2	3,1/3,7	182,7/175,6	184,1/166,1	1,4/-9,5
L1L2L3	174,0/182,6	179,5/185,0	5,5/2,4	173,7/182,4	169,6/177,7	-4,0/-4,8
L2L3L4	188,3/174,3	187,9/182,5	-0,4/8,2	186,3/174,1	177,8/167,7	-8,5/-6,8
L3L4L5	180,7/189,8	184,0/191,0	3,3/1,2	186,0/190,1	178,5/182,1	-7,5/-8,0
L4L5S1	168,5/177,8	174,7/183,4	6,2/5,6	167,7/175,3	169,9/175,1	-2,2/-0,2

Полученные данные указывают на увеличение общего объема движений в поясничном отделе, а также увеличение объема движений вправо в сегменте Th12L1L2 и влево в сегменте L2L3L4.

Для тренировок с БОС используется разработанная нами программа обработки видеоизображений (ПОВ), осуществляющая измерение движений пациента в режиме реального времени [5]. Видеопоток, получаемый с видеокамеры при помощи ее драйвера и программы mencoder или FFmpeg, передается для дальнейшей обработки в ПОВ. ПОВ определяет координаты центров маркеров на поступающих видеокадрах и выводит в реальном времени на экран компьютера наглядную информацию о положении тела пациента.

С целью обеспечения зрительной БОС информация об углах отклонения в различных сегментах наглядно представляется пациенту на мониторе компьютера в виде цветовых обозначений, показывающих объем движения в каждом из сегмен-

тов по сравнению со средним. Это позволяет пациенту выполнять упражнения на наклоны во фронтальной плоскости под постоянным объективным контролем. Так, пациент видит, в каких сегментах ограничен объем движений, имеет возможность отслеживать и контролировать равномерность дуги изгиба позвоночника.

В зависимости от текущих задач может проводиться тренировка, направленная на устранение патологической миофиксации, или использоваться комплекс упражнений, направленный на укрепление саногенетической иммобилизации пораженного сегмента.

Разработанное программное обеспечение позволяет также осуществлять коррекцию интегральной функции поддержания вертикальной позы и проводить коррекцию одного из компонентов патологического двигательного стереотипа — сочетания движений в поясничном отделе в невыгодных с точки зрения биомеханики плоскостях.

При тренировках для выработки правильного стереотипа движений в поясничном отделе три маркера закрепляют на передней поверхности тела пациента на уровне пояса по средней линии и в области плечевых суставов, цифровую камеру располагают спереди от пациента. Измеренные в реальном времени значения координат центров маркеров передаются алгоритму формирования наглядной диаграммы для осуществления БОС. Диаграмма включает две отметки разного цвета, одна из которых характеризует положение тела пациента, а другая (мишень), перемещаясь по экрану, указывает пациенту, какие он должен совершать движения.

При тренировке поддержания вертикальной позы координата x отметки на экране в зависимости от положения маркера на уровне пояса рассчитывается по формуле:

$$x = x_0 - F_x \times (X - X_0), \quad (1)$$

где x_0 — координата центра экрана, F_x — настраиваемый масштаб, X — текущее положение центра маркера на кадре, X_0 — положение центра маркера на кадре в момент начала выполнения тренировки.

Координата y отметки на экране в зависимости от расстояния между центрами маркеров над плечевыми суставами рассчитывается по формуле:

$$y = y_0 - F_y \times (d - d_0), \quad (2)$$

где y_0 — координата центра экрана, F_y — настраиваемый масштаб, d — текущее расстояние между центрами маркеров на кадре, d_0 — расстояние между центрами маркеров на кадре в момент начала выполнения тренировки.

Координаты мишени, с которой пациент совмещает свою отметку, изменяются по синусоидальному закону с настраиваемой частотой и амплитудой. Частота изменения координаты y в 2 раза выше, чем координаты x . Удобная для пациента частота изменения координаты x составляет ориентировочно 0,05 Гц. Продолжительность сеанса тренировки — около 5–10 мин.

Для выработки правильного стереотипа движений в поясничном отделе — выполнения наклонов вперед, назад, вправо и влево с избеганием комбинированных движений (например, наклона вперед и вправо, наклона вперед в сочетании с поворотом, и т. п.) — обратная связь отражает угол наклона туловища. Для этого координата x отметки на экране в зависимости от положения маркера над передней брюшной стенкой рассчитывается по другой формуле:

$$x = x_0 + F_x \times \alpha, \quad (3)$$

где x_0 — координата центра экрана, F_x — настраиваемый масштаб, α — угол между прямой, проходящей через центры маркеров над плечевыми суставами в настоящий момент времени, и прямой, проходившей через центры этих маркеров в момент начала тренировки.

Координата y отметки на экране при этом также вычисляется по формуле (2). Мишень совершает колебательные движения заданной частоты (около 0,05 Гц) в вертикальной и горизонтальной плоскостях попеременно, координата изменяется по синусоидальному закону. Продолжительность сеанса тренировки — около 5–10 мин.

При таком наглядном представлении позы пациента самым простым способом совместить отметку на экране с мишенью оказывается выполнение «чистых» наклонов вперед, назад, вправо и влево.

Тренировки с БОС по описанной методике были использованы в составе комплексной терапии более в нижней части спины у 7 пациентов, находившихся на стационарном лечении в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. В неврологическом статусе пациенты не имели корешковых синдромов, по данным функциональной рентгенографии поясничного отдела позвоночника не выявлялось нестабильности сегментов. Критерием качества выполнения упражнений служили коэффициенты ранговой корреляции Spearman между положением мишени и отметки пациента на экране. Сравнение коэффициентов корреляции в начале и конце курса тренировок показало наличие тенденции к их увеличению в процессе тренировок, не достигающей уровня статистической значимости в связи с небольшой группой пациентов и большим разбросом значений показателей. Работа по изучению эффективности тренировок БОС в составе комплексной терапии более в нижней части спины требует дальнейшего набора статистического материала.

Заключение. Описанные методики диагностики с использованием видеоанализа движений и тренировки с использованием биологической обратной связи просты в использовании, не требуют дорогостоящего дополнительного оборудования, хорошо переносятся пациентами и могут быть использованы в составе комплекса лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий у пациентов с вертеброгенной патологией и заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Литература

1. Клиника, диагностика и лечение дисфиксационных синдромов поясничного остеохондроза / Г.К. Недзьведь [и др.]. — Минск, 1993.
2. Особенности клинического обследования при вертеброгенных заболеваниях нервной системы / М.Ш. Билялов [и др.]. — Казань, 1980.

3. Тагер, И.Л. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника / И.Л. Тагер. — М., 1985.
4. Объективизация нарушений биомеханики поясничного отдела позвоночника по данным видеоанализа у пациентов с неврологическими проявлениями остеохондроза / С.А. Лихачев [и др.] // Докл. БГУИР. — 2014. — № 3 (81). — С. 106–111.
5. Метод оценки биомеханики поясничного отдела позвоночника с помощью видеоанализа в режиме реального времени / С.А. Лихачев [и др.] // Медэлектроника-2014. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. науч. ст. — Минск: БГУИР, 2014. — С. 243–246.
6. Exergaming for balance training of elderly: state of the art and future developments / M. van Diest [et al.] // J. Neuroeng. Rehabil. — 2013. — Vol. 10. — P. 101.
7. Giggins, O.N. Biofeedback in rehabilitation / O.M. Giggins, U. McCarthy Persson, B. Caulfield // J. Neuroeng. Rehabil. — 2013. — Vol. 10. — P. 60.

VIDEOMOTION ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF LOWER BACK PAIN

Likhachev S.A.¹, Vashchylin V.V.¹, Goursky I.S.¹, Elenskaya S.V.²

*¹State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus;*

*²State Institution “Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Belarus”,
Minsk, Republic of Belarus*

The objective of the research was to develop methods for diagnosis of lumbar spine biomechanic impairment using videomotion analysis, and to develop methods for correction of these impairments using biofeedback training. The developed methods are convenient to use, do not require expensive equipment, are well tolerated, and can be utilized for vertebrogenic and orthopedic pathology.

РОЛЬ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА ЭЭГ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ У ВЗРОСЛЫХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лихачев С.А., Веевник Е.В., Терехов В.С., Свинковская Т.В.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. На основании литературных данных проанализирована эффективность длительного мониторингирования ЭЭГ в диагностике пароксизмальных неврологических расстройств. Описаны отдельные аспекты метода, отличающие его от рутинной ЭЭГ. Длительное мониторингирование ЭЭГ применяется в случаях, когда необходимо сопоставить клинические проявления с феноменами ЭЭГ. Исследование является обязательным при предоперационной подготовке пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и рекомендованным — для уточнения характера приступов и дифференциальной диагностики эпилептических и неэпилептических приступов. Клиническая эффективность метода позволяет снизить прямые и косвенные медицинские затраты на лечение пациентов с эпилепсией.

Введение. Дифференциальный диагноз пароксизмальных состояний в неврологии представляет собой сложную клиническую задачу. Эпизодичность симптоматики часто надолго отсрочивает постановку правильного диагноза. Основными па-

тологическими пароксизмальными состояниями у взрослых, которые необходимо дифференцировать, являются: эпилепсия, синкопы, психогенные приступы, нарушения сна, мигрень, транзиторные ишемические атаки.

По литературным данным, среди всех пациентов в приемном отделении с впервые возникшим приступом потери сознания в 57,4% случаев причиной являлся эпилептический приступ, в 22,3% — обморок, в 18% — психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП). ПНЭП чаще всего выявляются в специализированных эпилептологических клиниках, у 20% пациентов — на этапе предоперационной диагностики. От момента появления приступов до правильного диагноза проходит 7–16 лет, а 10% пациентов с «фармакорезистентной эпилепсией» имеют на самом деле только ПНЭП [1–3].

Считается, что по поводу неверно диагностированной эпилепсии противосудорожную терапию получают около 30% пациентов. Нередко правильный диагноз удается установить лишь на этапе предоперационной подготовки, которая помимо МРТ головного мозга, нейропсихологического тестирования и других обследований по показаниям предполагает длительное мониторирование ЭЭГ (ДМЭ) с обязательной фиксацией приступов во время исследования.

Цель работы — характеристика и возможности использования ДМЭ для диагностики пароксизмальных состояний в неврологии.

Материалы и методы. Анализ базы данных PubMed и MEDLINE, ручная выборка возможных источников.

Результаты и их обсуждение. Понятие ДМЭ предполагает длительную непрерывную запись, в т. ч. синхронно с видео- и аудиосигналами (видео-ЭЭГ мониторинг). Обычно включает в себя также запись ЭЭГ во время сна. Исследование может проводиться амбулаторно (например, у пациента дома) либо в условиях стационара. Применяется в случаях, когда необходимо сопоставить клинические проявления с феноменами ЭЭГ. ДМЭ рекомендовано Международной противосудорожной лигой (ILAE) пациентам с неясным характером приступов или эпилептическим синдромом и для дифференциальной диагностики эпилептических и неэпилептических приступов. Термин «длительный» обозначает возможность записи на протяжении длительного периода времени, а не какую-то конкретную продолжительность исследования, поскольку она может быть различной. Так, анализ данных 284 пациентов показал, что для регистрации первого приступа среднее время исследования составило 2 дня, у 35% — 3 дня и более, у 7% — более 1 недели. У 12% пациентов с достоверной эпилепсией не было зарегистрировано интериктальных изменений, в то время как таковые выявлялись у 17% пациентов с неэпилептическими приступами [4]. Имеются также данные о том, что первые интериктальные эпилептиформные изменения начинали регистрироваться в течение первых 72 ч ДМЭ и достоверно чаще присутствовали в случаях большей продолжительности и раннего начала эпилепсии, наличия интериктальных изменений на предыдущих рутинных ЭЭГ, при структурной патологии головного мозга и височной форме заболевания [5]. Исследование, проведенное в Австралии с участием 180 пациентов, продемонстрировало, что среднее время ожидания до регистрации первых интериктальных эпилептиформных изменений составляло 316 мин и у 44% пациентов было зарегистрировано в течение 4 ч, у 58% — в течение 8 ч, у 85% — в течение 24 ч и у 95% — в течение 48 ч. Период до появления первых интериктальных

эпилептиформных изменений был достоверно короче при генерализованных формах эпилепсии, чем при фокальных [6].

Как правило, видео-ЭЭГ мониторинг выполняется в специализированных эпилептологических центрах в условиях стационара для уточнения характера пароксизмов и в процессе предоперационной подготовки.

Эффективность применения ДМЭ подтверждается литературными данными. Исследование, проведенное в Великобритании с участием 230 пациентов, госпитализированных в течение двухлетнего периода в клинику Sir William Gowers Unit at the National Society for Epilepsy с целью проведения ДМЭ, показало, что после исследования в 58% случаев диагноз был изменен, в 13% — уточнен и в 29% случаев — остался прежним. В 55% случаев причиной изменения диагноза являлась неэпилептическая природа приступов, в 35% — уточнение формы эпилепсии (очаговые и генерализованные). Амбулаторный ДМЭ оказался таким же эффективным, как и видео-ЭЭГ мониторинг. Авторы пришли к выводу, что относительно высокая стоимость, временные затраты и ограниченная доступность исследования компенсируются предотвращением финансовых и социальных издержек в связи с неконтролируемыми судорогами, таким образом подтверждая необходимость проведения ДМЭ в сложных случаях [7].

Исследование, проведенное в Индии помимо клинической значимости (уточнение характера приступов в 93% (123) случаев) продемонстрировало также снижение прямых и косвенных медицинских затрат на лечение [8].

От рутинной ЭЭГ помимо продолжительности ДМЭ отличается более сложным техническим оснащением, разнообразиями электродов, способами их наложения. Предъявляются высокие требования к квалификации персонала, участвующего в исследовании. Необходимо владеть навыками работы с оборудованием, компьютерными устройствами, системами записи, хранения и воспроизведения информации, методиками тестирования пациентов для объективизации нарушения сознания и его продолжительности во время исследования. Анализ ДМЭ предполагает интерпретацию сложных икталных и интерикталных феноменов, а также артефактов, которые редко встречаются в обычной ЭЭГ, и требует умения одновременного сопоставления и анализа данных видео и ЭЭГ.

Очевидно, что и рутинная ЭЭГ, несмотря на то, что практически всегда проводится вне приступа, не должна игнорироваться. Исследование является широко доступным и анализ особенностей интерикталных изменений на ЭЭГ может оказать помощь при интерпретации данных ДМЭ. Выбор монтажа для ДМЭ у пациента должен определяться, исходя из ранее выявленных нарушений при рутинном исследовании ЭЭГ и клинического анамнеза.

При ДМЭ для стандартизации используется международная система расположения электродов 10–20. Для диагностики эпилептических событий необходимо наличие системы с 18 и более каналами (16 ЭЭГ, 1 — глазные движения и 1 — ЭКГ). Для более точной локализации эпилептогенного очага может потребоваться применение дополнительных электродов. Для предхирургической диагностики с целью максимально точной локализации эпилептогенного очага необходимы 32 или 64 канала. Рекомендуется одновременная запись электрокардиограммы, поскольку нарушения сердечного ритма могут вызывать артефакты, напоминающие отдельные эпилептиформные потенциалы.

Во время стационарного видео-ЭЭГ мониторинга квалифицированный медицинский персонал осуществляет наблюдение за пациентом, обеспечивает бесперебойную качественную запись ЭЭГ и видео, проводит необходимые диагностические мероприятия и при необходимости обеспечивает оказание медицинской помощи.

В ходе исследования проводятся провокационные пробы — ритмическая фото-стимуляция, гипервентиляция, депривация сна, иногда — уменьшение дозы или отмена противосудорожных препаратов, что актуально в случае редких приступов для повышения вероятности их возникновения с целью регистрации и анализа. Имеются данные о том, что гипервентиляция является эффективным способом провокации не только эпилептических приступов (например, абсансов), но также и ПНЭП. Так, у 1/3 пациентов с ПНЭП после проведения 3-минутной гипервентиляции возникали неэпилептические приступы, что позволяло сократить время исследования [9]. В исследовании, включавшем 684 пациента, было показано, что интериктальные эпилептиформные изменения были зарегистрированы в период пробуждения (43%) или во время дремоты (34%), подтверждая значение депривации сна в диагностике эпилепсии и сокращении времени исследования [10].

Для ДМЭ применяются экстра- и интракраниальные электроды. Экстракраниальные электроды (обычно чашечковые диски) применяются для скальпового и амбулаторного ДМЭ. Для качественной записи необходима фиксация электродов коллодием, использование одной электродной пасты недостаточно. С целью регистрации эпилептиформной активности в медиальных или передних отделах височной доли в области овального отверстия применяются также базальные экстракраниальные гибкие проволочные сфероидальные электроды, которые вводятся через кожу билатерально ниже скуловой дуги на глубину 3–4 см в направлении овального отверстия и могут использоваться в течение нескольких недель.

Интракраниальные электроды объединяют эпидуральные и субдуральные электроды для записи с поверхности мозга, интрацеребральные (глубинные) электроды для записи внутримозговых структур и электроды овального отверстия для регистрации активности медиальных височных структур. Все интракраниальные электроды устанавливаются квалифицированными врачами-нейрохирургами, требуют соблюдения мер предосторожности для предупреждения инфекционных осложнений и используются только в процессе предоперационной подготовки, если все предыдущие экстракраниальные записи оказались недостаточно информативны.

К эпи- и субдуральным электродам относят «решетки» grids (4–64 платиновых или стальных диска, закрепленных на силиконе на расстоянии от нескольких миллиметров до 1 см, для их установки необходима краниотомия) и «полоски» strips (диски на силиконе либо пучок тонких проводов, заканчивающихся регистрирующей точкой, обычно вводятся через трепанационное отверстие).

Основные типы интрацеребральных электродов — жесткие и гибкие электроды из нержавеющей стали либо из МРТ-совместимых материалов, которые имеют до 16 точек записи вдоль оси, вводятся стереотаксическим методом в височных или экстратемпоральных областях билатерально.

Гибкие электроды овального отверстия с 1–4 контактами располагаются в обводной цистерне при помощи иглы, введенной в овальное отверстие черескостно билатерально с использованием доступа для тригеминальной тризотомии. Они обладают большей чувствительностью при медиальных височных ЭЭГ разрядах, чем сфе-

ноидальные или скальповые электроды и являются менее инвазивной альтернативой интрацеребральным исследованиям. Они могут использоваться также в комбинации с «решетками» и «полосками».

Для регистрации во время ДМЭ эпизодов, характер которых требует уточнения, существуют следующие способы: самоотчет пациента, отчет наблюдателя, видеозапись. Самоотчет является основной формой мониторинга при амбулаторном ДМЭ и вспомогательной — при видео-ЭЭГ мониторинге. Осуществляется при помощи записи события, например, в блокнот с указанием времени либо с использованием специальной «кнопки пациента». Преимуществами являются простота, отсутствие дополнительного оборудования. Применяется у пациентов с нечастыми приступами с предвестниками и без амнезии. Недостатками является субъективность, неточность временных корреляций, невозможность использования в случаях приступов без предвестников и с нарушением памяти.

Отчет наблюдателя дополняет самоотчет пациента, производится обученным медицинским персоналом и включает в себя использование стандартизованных опросников (да/нет), непосредственного взаимодействия с пациентом для оценки его психических функций во время приступа (уровень сознания, речь, память) и неврологического дефицита. Одновременно используется «кнопка пациента», которая может активироваться присутствующими членами семьи, пациентом или медицинским персоналом, что позволяет обеспечить корреляцию времени возникновения клинического эпизода с записью ЭЭГ. Особенно удобна при исследовании у маленьких детей, лиц с когнитивным дефицитом, неспособных к самоотчету. Преимуществом данного способа наблюдения является простота, отсутствие специального оборудования, невысокая стоимость, возможность использования у пациентов с приступами без ауры и с последующей амнезией. К недостаткам относятся субъективность корреляции, отсутствие записи поведения для последующего детального анализа, возможность не заметить приступы, если не следить непрерывно за пациентом. Временные корреляции неточны даже при использовании «кнопки пациента», поскольку клинические проявления эпилептического приступа могут не соответствовать собственно эпилептогенному очагу. Данный способ недостаточен для предхирургической оценки также, как и самоотчет пациента.

Видеозапись является основным и наиболее эффективным способом мониторинга поведения и двигательной активности в условиях стационара. Одновременно непрерывно производится запись ЭЭГ, видеозапись пациента, осуществляется самоконтроль и самоотчет пациента и наблюдение медицинским персоналом за пациентом в режиме реального времени, автоматический компьютерный анализ ЭЭГ идентифицируют события, которые могут являться приступами и требуют дальнейшего детального анализа. Важным дополнением является непосредственная оценка неврологических функций. Преимуществом является объективизация поведения, доступная для воспроизведения, точная временная корреляция, возможность выявить приступы с минимальными клиническими проявлениями. Сопоставление данных ЭЭГ в режиме реального времени значительно позволяет медперсоналу своевременно взаимодействовать с пациентом. Данный способ регистрации событий обязателен при проведении предхирургической подготовки. Его недостатками является необходимость специального оборудования, большие временные затраты, высокая стоимость, ограничение свободы передвижения пациента в связи с необходимостью находиться в поле зрения видеокамеры.

При видео-ЭЭГ мониторинга помимо вышеописанных способов регистрации клинических эпизодов также может использоваться мониторинг специфических физиологических функций, таких как движения глаз и ЭМГ. Когнитивные нарушения можно документировать измерением времени реакции, записывая время подачи стимула и ответа. Эта методика может также показать, что разряды, которые часто рассматриваются как интериктальные, на самом деле могут вызывать преходящие когнитивные нарушения. Выбор правильных методов тестирования, регистрация результатов на протяжении длительного времени с их последующей количественной оценкой могут изменить представление, что является «иктальным» у данного пациента.

Отдельно следует остановиться на артефактах, поскольку дифференциация артефактов от нормальных потенциалов ЭЭГ либо ЭЭГ-нарушений является важной проблемой, особенно амбулаторного ДМЭ с ограниченным количеством каналов. При этом нередко регистрируются необычные артефакты, практически не встречающиеся в стандартных лабораторных условиях. Помимо хорошо известных и распознаваемых биологических артефактов, обусловленных движениями глаз, морганием, напряжением мышц, дыханием, ритмом сердца, потоотделением и тремором, артефакты могут вызываться жеванием, разговором, скрежетанием зубов и т. п. Также сложности вызывает интерпретация механических внешних факторов, возникающих из-за нарушения контакта электрод-скальп или периодического отсоединения проводов при трении кожи, почесывании скальпа, других ритмических движениях головы или конечностей. Наиболее часто встречающимся артефактом внешнего происхождения при записях ЭЭГ со скальпа является сетевая наводка 50–60 Гц, источником которой могут быть электромагнитные поля от вентиляторов, кондиционеров, флуоресцентных ламп и т. п. Артефакты могут появляться также от электростатических потенциалов сухой одежды рядом находящихся людей, телефонных звонков. Механические или внешние артефакты в сочетании с биологическими продуцируют паттерны ЭЭГ, особенно затруднительные для дифференциации от иктальных разрядов. При интракраниальных записях механические артефакты, вызванные движениями тела, обычно незначительны, сетевая наводка также обычно несущественна.

Источником артефактов могут быть любые части записывающей и воспроизводящей аппаратуры — неустойчивость электродов, провода, усилители, неисправные переключатели и коннекторы, контакты разнородных металлов. Иногда это приводит к формированию ложного паттерна «ритмической медленной активности».

Заключение. ДМЭ играет важную роль в дифференциальной диагностике пароксизмальных неврологических расстройств: эпилептических приступов и состояний с преходящей симптоматикой неэпилептического генеза (синкопы, сердечные аритмии, транзиторные ишемические атаки, нарколепсия, другие нарушения сна, психогенные приступы, другие поведенческие расстройства), верификации эпилептической природы новых «приступов» у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией и удовлетворительным контролем приступов. Данное исследование с регистрацией всех клинически значимых для пациента событий является обязательным при предоперационной подготовке пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Для дифференциальной диагностики эпилептических приступов и ПНЭП проведение видео-ЭЭГ мониторинга является «золотым стандартом».

ДМЭ в отличие от рутинной ЭЭГ позволяет зарегистрировать интериктальные эпилептиформные изменения примерно в 95% случаев, сокращая тем самым время до постановки правильного диагноза и назначения адекватной терапии.

Несмотря на то, что ДМЭ является дорогостоящей, малодоступной и занимающей много времени процедурой, его клиническая эффективность позволяет снизить прямые и косвенные медицинские затраты на лечение пациентов с эпилепсией.

Литература

1. Nonepileptic seizures and other functional neurological symptoms: predisposing, precipitating and perpetuating factors / M. Reuber [et al.] // *Psychosomat.* — 2007. — Vol. 48, № 3. — P. 230–238.
2. Schwabe, M. Differential diagnosis of seizure disorders: a conversation analytic approach / M. Schwabe, S. Howell, M. Reuber // *Soc. Sci. Med.* — 2007. — Vol. 65, № 4. — P. 712–724.
3. Reuber, M. Psychogenic nonepileptic seizures: diagnosis, aetiology, treatment, prognosis / M. Reuber // *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* — 2005. — Vol. 156. — P. 47–57.
4. Friedman, D.E. How long does it take to make an accurate diagnosis in an epilepsy monitoring unit? / D.E. Friedman, L.J. Hirsch // *J. Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 26, № 4. — P. 213–217.
5. Latency of interictalepileptiform discharges in long-term EEG recordings in epilepsy patients / K.J. Werhahn [et al.] // *Seizure.* — 2015. — Vol. 29. — P. 20–25.
6. Faulkner, H.J. Latency to first interictalepileptiform discharge in epilepsy with outpatient ambulatory EEG / H.J. Faulkner, H. Arima, A. Mohamed // *Clin. Neurophysiol.* — 2012. — Vol. 123, № 9. — P. 1732–1735.
7. Long term monitoring in refractory epilepsy: the Gowers Unit experience / M. Yogarajah [et al.] // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 80, № 3. — P. 305–310.
8. A prospective study on the cost-effective utilization of long-term patient video-EEG monitoring in a developing country / T. Chemmanur [et al.] // *J. Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 26, № 2. — P. 123–128.
9. Arain, A.M. Utility of daily supervised hyperventilation during long-term video-EEG monitoring / A.M. Arain, P.G. Arbogast, B.W. Abou-Khalil // *J. Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 26, № 1. — P. 17–20.
10. Is it time for individualized testing in the electroencephalogram (EEG) laboratory? / J. Theitler [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2016. — Vol. 23, № 9. — P. 1477–1481.

THE ROLE OF LONG-TERM EEG MONITORING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PAROXYSMAL CONDITIONS IN ADULTS: REVIEW OF LITERATURE

Likhachev S.A., Veevnik E.V., Terekhov V.S., Svinkovskaya T.V.

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

Based on published data it has been analyzed effectiveness of long-term EEG monitoring in diagnostics of paroxysmal neurological disorders. We have described some aspects of the method, distinguishing it from a routine EEG. Long-term EEG monitoring is used in cases if it is necessary to compare the clinical manifestations with EEG phenomena. The method is mandatory for preoperative preparation of patients with drug-resistant epilepsy and is recommended for clarification etiology of the attacks and the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures. The clinical efficacy of the method can reduce the direct and indirect health care costs of treating patients with epilepsy.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХОРЕЕЙ ГЕНТИНГТОНА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Лихачев С.А.¹, Плешко И.В.¹, Якуц О.А.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь;

²ОДО «БЕЛИВПУЛ» ЦВР «Эмбрио», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлены результаты исследования 62 (100%) пациентов с хореей Гентингтона. Отягощенный наследственный анамнез установлен у 53 (85%) человек. В неврологическом статусе у всех пациентов (100%) выявлен хореический гиперкинез; дистонический гиперкинез в 26 (41,9%) наблюдениях; снижение мышечного тонуса в конечностях — 25 (40%) случаев; пирамидные знаки — у 18(29%) человек. Клинические проявления гиперкинетического синдрома с учетом рейтинговых шкал составили: унифицированная рейтинговая шкала проявлений БГ (UHDRS) двигательная часть — $34,1 \pm 9,4$; шкала насильственных движений (AIMS) — $18 \pm 3,6$.

В результате молекулярно-генетической диагностики 45 пациентов в мутантных хромосомах величина экспансии варьировала от 39 до 66. У обследованных установлена статистически достоверная обратная зависимость между числом триплетов CAG и возрастом начала заболевания ($r = -0,846$ при $p < 0,01$).

Введение. Хорея Гентингтона (ХГ) — тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением, нарушением двигательного акта и развитием деменции. Наследственная передача осуществляется по аутосомно-доминантному типу, при котором заболевание проявляется в каждом поколении и передается от больного родителя детям с вероятностью 50%. При данной патологии происходит дегенерация нейронов подкорковых ядер, коры головного мозга, которая клинически проявляется в виде двигательных и когнитивных нарушений, психических либо поведенческих расстройств. Заболевание было описано G. Huntington в 1872 г. И хотя это описание не являлось первым, но было настолько полным и всеобъемлющим, что получило всемирное признание [1–4].

Распространенность ХГ варьирует в различных регионах. Жители Азии и Африки имеют меньшую вероятность заболеть. Распространенность ХГ в Африке составляет $<0,01$ на 100 тыс. населения, в Японии и Китае — $0,1–0,45$ на 100 тыс.; в США и Западной Европе — 5–10 случаев на 100 тыс. В Великобритании в 2010 г. средняя распространенность ХГ составила 12,3 на 100 тыс. [1, 3–7].

Некоторые регионы имеют более высокую распространенность вследствие миграции носителей мутаций в географически изолированные области, что было подтверждено генеалогическими исследованиями. Так, в районе озера Macacaibo в Венесуэле число лиц с ХГ достигает 700 на 100 тыс. населения. Также области с высокими показателями установлены в Тасмании, Шотландии и Швеции [5–7].

Ген ХГ был картирован в локусе 4p16.3 в 1993 г. В первом экзоне ген содержит тандемную последовательность CAG-повторов, число которых варьирует от 9 до 36 в нормальной популяции [8–10]. При ХГ происходит патологическое увеличение

количества CAG-повторов, что относит ее к болезням экспансии, для которых характерны следующие клинико-генетические особенности [1, 7–9]:

1. Обратная зависимость между числом tandemных повторов и возрастом начала заболевания.
2. Прямая зависимость между степенью экспансии повторов и тяжестью течения заболевания.
3. Более ранняя манифестация и увеличение тяжести заболевания в каждом последующем поколении (феномен антиципации).
4. Более выраженное увеличение числа tandemных повторов при передаче заболевания от отца, особенно при реализации в нескольких поколениях подряд (эффект отцовской передачи).
5. Образование мутаций *de novo* от «премутаций» — редких аллелей, имеющих промежуточное число повторов и клинически не проявляющихся.

Известно, что тринуклеотид CAG кодирует глутаминовую аминокислоту, а увеличенные повторы CAG образуют полиглутаминовую цепь. Результатом экспансии CAG в гене IT-15 является изменение конформации белка, образование «шпильчатых» структур и высокомолекулярных антипараллельных β -тяжей, нарушение взаимодействия мутантных полиглутаминовых цепей с белками-регуляторами апоптоза, приводящие к запуску процессов запрограммированной гибели нейронов. К другим предположительным механизмам, способствующим развитию неврологической патологии, относятся эксайтотоксичность, оксидативный стресс, нарушение энергетического обмена веществ и патологическое взаимодействие белков [10–12].

Патоморфологически наиболее выраженные дегенеративные изменения отмечаются в хвостатом и чечевицеобразных ядрах, бледном шаре, а также в коре головного мозга, что объясняет симптоматику ХГ [1–3].

Цель работы — изучение особенностей клинических проявлений и результатов молекулярно-генетической диагностики пациентов с ХГ, которые находились на стационарном лечении в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Материалы и методы. Было обследовано 62 (100%) пациента с ХГ. Обследование включало неврологический осмотр, оценку клинических проявлений с использованием унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений ХГ (UHDRS, двигательная секция, 1999). Непроизвольные движения (хореические, дистонические) оценивали по шкале насильственных движений (AIMS, 1988); интеллектуально-мнестическое снижение — по шкалам «Батарея лобной дисфункции» FAB (B. Dubois и др., 1999) и «Мини-ментал тест» (MMSE) (M.F. Folstein и др., 1975).

Молекулярно-генетические исследования были проведены на базе лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований ГУ «РНПЦ "Мать и дитя"». Использовалась ПЦР и автоматический капиллярный электрофорез с полихромным лазерным сканированием. Реакционная смесь для ПЦР с конечным объемом 20 мкл содержала 100 нг ДНК, 1х ПЦР-буфер, 2,5 mM MgCl₂, 200 мкM dATP/dCTP/dTTP/dGTP, 5 пM праймеров и 1 единицу активности Taq-полимеразы. В качестве праймеров использовались олигонуклеотидные последовательности, фланкирующие участок ДНК, содержащий tandemный повтор CAG. Для анализа образцов ДНК в автоматическом анализаторе ABI PRISM 310 (Applied

Biosystems) синтезировали ПЦР-продукт с флуоресцентной меткой. Прямой праймер имел метку FAM на 5'-конце:

HD 482: 5' GGC TGA GGA AGC TGA GGA G 3';

HD 344: 5' FAMCCTTCGAGTCCCTCAAGTCCTTC3'.

Данные олигонуклеотидные последовательности фланкируют только CAG-последовательность, обходя CCG-полиморфизм, что позволяет избежать ошибок в генетическом тестировании.

После денатурации образцов при 95°C в течение 5 мин выполняли 35 циклов амплификации при следующих температурно-временных условиях: 1 мин денатурации при 95°C, 1 мин отжига при 62°C и 1 мин синтеза при 72°C. На завершающей стадии синтеза пробирки выдерживали 5 мин при 72°C.

Продукты ПЦР анализировали с помощью автоматического капиллярного электрофореза в генетическом анализаторе ABI PRISM 310 (Applied Biosystems). Из каждой реакции 0,7 мкл амплификата смешивали с 0,7 мкл маркера молекулярного веса ROX350 (Applied Biosystems) и 8 мкл деионизированного формамида. Смесь денатурировали 4 мин при 95°C. Электрофорез проводили при следующих параметрах: время инъекции образца в капилляр — 5 с, время разделения — 24 мин, напряжение — 7,5 кВ, длина детектора — 36 см. Для разделения использовали 4% раствор полимера POP-4™ (Applied Biosystems). Обработку данных и определение аллелей выполняли с помощью пакета компьютерной программы Genescan (Applied Biosystems).

Статистическую обработку данных проводили с помощью специализированного пакета анализа данных Microsoft Excel и программы Statistica 6.0. В пакете анализа данных Microsoft Excel формировали базы данных о пациентах, проводили расчет среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Программа Statistica 6.0 была использована для определения степени коэффициента корреляции Пирсона. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение. Было обследовано 62 (100%) пациента с ХГ. Отмечено преобладание женщин среди обследованных лиц, их соотношение с мужчинами составило 1,8:1. Пациенты были в возрасте от 21 до 69 лет ($47 \pm 6,1$), возраст начала заболевания составил от 19 до 65 ($41,5 \pm 7,8$). Преобладающее количество пациентов было в возрасте от 50 до 59 лет (29%).

Отягощенный наследственный анамнез по данному заболеванию в нескольких поколениях либо дополнительно и у сибсов установлен у 53 (85%) пациентов; 9 (15%) человек не имели полной информации о наследственном анамнезе.

В неврологическом статусе у всех пациентов с ХГ выявлен хореический гиперкинез различной степени выраженности. Дистонический гиперкинез в области конечностей (лица, туловища и брюшной стенки) имел место в 26 (41,9%) наблюдениях. У 25 (40%) пациентов отмечалось изменение мышечного тонуса конечностей в виде гипотонии; дистоничный тонус выявлен у 12 (20%) человек. Пирамидные знаки присутствовали у 18 (29%) человек. Нарушения при выполнении координаторных проб у 22 (37%), дизартрия отмечена у 10 (17%) пациентов, элементы межъядерной офтальмоплегии — у 2 (3,2%), симптом Пусеппа — у 3 (4,8%). В 1 (1,6%) случае наблюдался акинетико-ригидный синдром с атетическими движениями в кистях.

Клинические проявления гиперкинетического синдрома с учетом рейтинговых шкал составили: унифицированная рейтинговая шкала проявлений БГ (UHDRS)

двигательная часть — $34,1 \pm 9,4$ (разброс показателей от 8 до 79); шкала насильственных движений (AIMS) — $18 \pm 3,6$.

Когнитивные нарушения различной степени выраженности выявлены у всех пациентов. Результаты исследования когнитивных функций с учетом рейтинговых шкал: Батарея лобной дисфункции (FAB) разброс показателей от 7 до 16 ($11,5 \pm 3,9$). «Мини-ментал тест» (MMSE) разброс показателей от 11 до 28 ($20,8 \pm 4,2$).

Результаты исследования пациентов по рейтинговым шкалам представлены на рисунке 1.

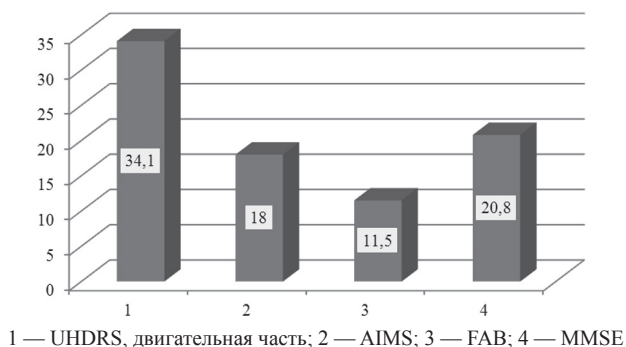


Рисунок 1. — Результаты исследования пациентов по рейтинговым шкалам

Молекулярно-генетическая диагностика была проведена 56 (90,3%) пациентам и 12 родственникам, экспансия CAG-повторов в гене IT-15 подтверждена у 45 пробандов и 3 родственников.

Аллели гена IT-15 с числом CAG-повторов от 12 до 66 обнаруживались у пациентов с различной частотой, что отражено на рисунке 2.

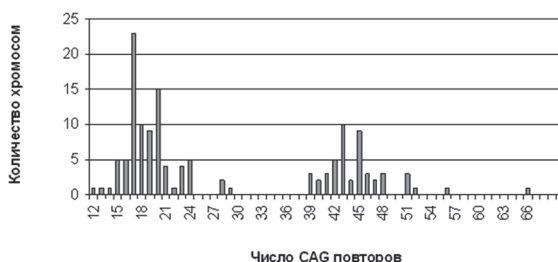


Рисунок 2. — Распределение аллелей гена IT-15 в исследуемой выборке в зависимости от числа CAG-повторов

Как показано на рисунке 2, все аллели обследованных пациентов можно разделить на две группы: нормальные (с числом CAG-повторов 12–29) и мутантные (39–66). Аллели с числом повторов 28 и 29 находятся в состоянии премутации.

Среди нормальных хромосом наиболее распространенным оказался аллельный вариант, содержащий 17 CAG-повторов. Он выявлен в 23 хромосомах (26% от числа нормальных хромосом). Вторым по частоте явился аллель с 20 CAG-повторами. Он обнаружен в 15 хромосомах (17,2%).

В мутантных хромосомах величина экспансии варьировала от 39 до 66. Аллели с числом повторов 43 и 45 явились самыми частыми в исследуемой выборке. Из 48 хромосом с мутацией они обнаружены в 10 и 9 соответственно, что составляет 20,8 и 18,8%. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей [13–16].

Различные варианты аллелей гена IT-15, обнаруженные в наших исследованиях, представлены на рисунке 3.

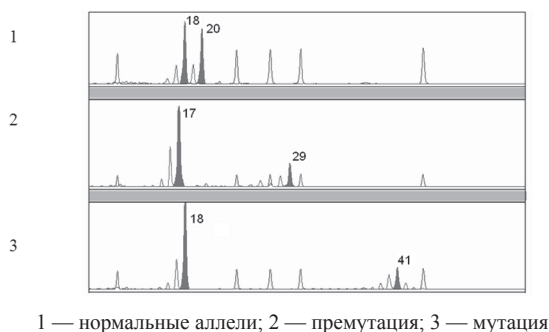


Рисунок 3. — Варианты аллелей гена IT-15 при ХГ

При исследовании была отмечена тесная взаимосвязь между степенью экспансии CAG-повторов и возрастом возникновения заболевания, подтвержденная литературными данными [13–17]. Данная зависимость представлена на рисунке 4. Максимальная степень экспансии в нашем исследовании составила 66 повторов. Она наблюдалась у пациента с ранней формой ХГ, возраст манифестации заболевания — 18 лет.

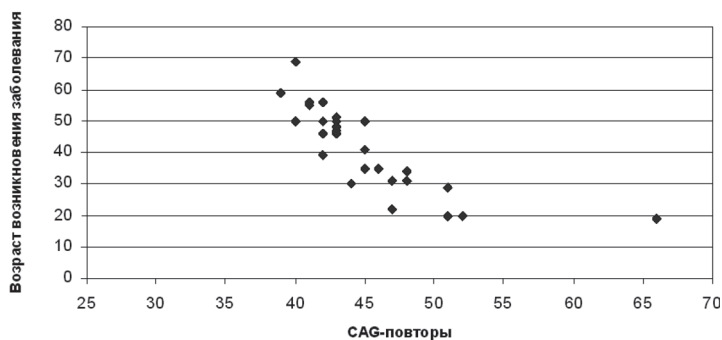


Рисунок 4. — Зависимость возраста возникновения заболевания от числа повторов

Для определения степени корреляции между числом CAG-повторов и возрастом манифестации ХГ был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. Он вычислялся по методу средних отклонений и составил $r = -0,846$ ($p < 0,01$). Следовательно, существует достоверная обратная зависимость между числом повторов и возрастом манифестации ХГ.

Заключение. Таким образом, обследование пациентов с ХГ позволило установить отягощенный наследственный анамнез у 53 (85%) пациентов; 9 (15%) человек не имели полной информации об анамнезе. При неврологическом обследовании хореический гиперкинез и когнитивные нарушения присутствовали у всех пациентов. Более редкими проявлениями ХГ явились дистоничный тонус в конечностях (20%), дизартрия (17%). Элементы межъядерной офтальмоплегии обнаружены у 2 (3,2%) человек, симптом Пусеппа — у 3 (4,8%).

В результате молекулярно-генетической диагностики среди нормальных хромосом наиболее распространенным явился аллельный вариант, содержащий 17 CAG-повторов. Он выявлен в 23 (26%) хромосомах. В мутантных хромосомах величина экспансии варьировала от 39 до 66. Среди мутантных хромосом наиболее частыми были аллельные варианты с числом повторов 43 (20,8%) и 45 (18,8%).

У обследованных пациентов установлена статистически достоверная обратная зависимость между числом триплетов CAG и возрастом начала заболевания ($r = -0,846$ при $p < 0,01$).

Литература

1. Walker, F.O. Huntington's disease / F.O. Walker // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369, № 9557. — P. 218–228.
2. Иллариошкин, С.Н. Диагностика тринуклеотидных заболеваний / С.Н. Иллариошкин // *Мед. генетика*. — 2006. — № 12. — С. 22–26.
3. Ключников, С.А. Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13 / С.А. Ключников; НИИ неврологии РАМН. — М., 1998. — 28 с.
4. Armstrong, M.J. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease / M.J. Armstrong, J.M. Miyasaki // *Am. Acad. Neurol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 597–603.
5. Avila-Giróo, R. Medical and Social Aspects of Huntington's chorea in the state of Zulia, Venezuela / R. Avila-Giróo // *Adv. Neurol.* — 1973. — № 1. — P. 261–266.
6. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records / S.J. Evans [et al.] // *J. Neurol., Neurosurg. Psych.* — 2013. — Vol. 84, № 10. — P. 1156–1160.
7. Molecular analysis of Huntington's chorea and linked polymorphism in the indian population / Q. Saleem [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* — 2003. — Vol. 108, № 3. — P. 281–286.
8. Haigh, B. Huntington's disease / B. Haigh, M. Hug, M.R. Hayden // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 2005. — Vol. 9, № 3. — P. 147–154.
9. Juvenile Huntington's disease: Does a dosage-effect pathogenic mechanism differ from the classical adult disease? / F. Squitieri [et al.] // *Mech. Ageing Develop.* — 2006. — Vol. 127, № 2. — P. 208–212.
10. Squitieri, F. Atypical movement disorders in the early stages of Huntington's disease and clinical and genetic analysis / F. Squitieri, A. Berardelli, E. Nardi // *Clin. Genet.* — 2000. — Vol. 58, № 1. — P. 50–56.
11. The search for cerebral biomarkers of Huntington's disease: a review of genetic models of age at onset prediction / F. Squitieri [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13, № 1. — P. 408–415.
12. Ross, C.A. Huntington's disease. New Paths to Pathogenesis / C.A. Ross // *Cell*. — 2004. — Vol. 118, № 1. — P. 4–7.

13. Laboratory guidelines for Huntington Disease Genetic Testing / College of Medical Genetics, American Society of Human Genetics, Huntington Disease Working Group (ACMG/ASHG Statement) // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 62. — P. 1243–1247.

14. Langbehn, D.R. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length / D.R. Langbehn, R.R. Brinkman, D. Falush // Clin Genet. — 2004. — Vol. 65, № 2. — P. 267–277.

15. Attachment in families with Huntington's disease. A paradigm in clinical genetics / L. Van der Meer [et al.] // Pat. Ed. Counsel. — 2006. — Vol. 63, № 3. — P. 246–254.

16. Myers, R.H. Huntington's Disease Genetics / R.H. Myers // J. Am. Soc. Experim. NeuroTherap. — 2004. — Vol. 1, № 2. — P. 255–262.

17. Qin, Z. Development of novel therapies for Huntington's disease: hope and challenge / Z. Qin, J. Wang, Z. // Acta Pharmacol. Sin. — 2005. — Vol. 26, № 2. — P. 129–142.

CLINICAL GENETIC CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH A CHOREA OF HUNTINGTON IN REPUBLIC OF BELARUS

Likhachev S.A.¹, Pliashko I.V.¹, Yacuts V.A.²

*¹State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus;*

²Center of an auxiliary reproduction, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of the clinical study of 62 (100%) patients with Huntington disease. Chorea is diagnosed for all patients (100%); dystonic hyperkinesia 41.9%; hypotonia in upper and lower extremities 40%; pyramidal signs 29%. Hyperkinetic syndrome assessment on rating scales — UHDRS (motor function) 34.1 ± 9.4 ; AIMS — 18 ± 3.6 .

Molecular-genetic diagnostics of 45 patients in mutant chromosomes the size of expansion varied from 39 to 66. Statistically reliable dependence between number of triplets CAG and age of the beginning of the disease is established ($r = -0,846$, $p < 0,01$).

УДК 612.82

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА ПО ДАННЫМ ПОЛИСОМНОГРАФИИ

Лихачев С.А.¹, Савицкий И.С.²

*¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь;*

*²Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-наркология»,
Гродно, Республика Беларусь*

Реферат. В ходе исследования было проведено полисомнографическое обследование 93 пациентов с болезнью Паркинсона (БП), средний возраст — $61,76 \pm 2,06$ года, а также 20 пациентов группы сравнения, средний возраст — $60,28 \pm 1,72$ года. Достоверно доказано снижение среднего уровня сатурации кислорода (SpO_2) при БП до $94,4 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$). Выявлен высокий уровень числа эпизодов десатурации, составляющий при БП в среднем $44,5 \pm 6,6$ эпизода за ночь ($p < 0,001$), при этом наибольшее количество достоверно наблюдалось у пациентов с ригидно-дрожательной формой БП ($50,66 \pm 9,51$; $p < 0,001$). Анализ эпизодов десатурации показал, что сред-

нее время десатурации при БП составляет $12,59 \pm 0,47$ с ($p < 0,001$). Среднее значение ИАГ за общее время сна при БП составляет $5,5 \pm 1,1$ в 1 ч ($p < 0,001$).

Введение. При болезни Паркинсона отмечается широкий спектр дыхательных нарушений, ассоциированных с нарастанием ригидности дыхательной мускулатуры, гипокинезией и ригидностью мышц дыхательных путей [1]. Это выражается в снижении дыхательной выносливости мышц и уменьшении эффективности дыхания в целом. Данные нарушения наиболее представлены в ночное время, оказывая негативное влияние на качество сна пациентов с БП. Ввиду серьезного влияния дыхательных нарушений на соматическое состояние пациентов возникает необходимость достоверного анализа их характера и интенсивности. Наиболее информативным методом для оценки дыхательных нарушений во сне является полисомнографическое обследование (ПСГ) [2].

Цель работы — изучение выраженности дыхательных нарушений во сне при БП по данным полисомнографии.

Задачи исследования — выявить достоверный уровень дыхательных нарушений во сне при БП; оценить выраженность дыхательных нарушений во сне в различных клинических подгруппах пациентов с БП.

Материалы и методы. Материалы исследования получены методом полисомнографии с использованием WEINNMANSOMNOLAB 2 в условиях сомнологической лаборатории УЗ «Гродненская областная клиническая больница». Было обследовано 93 пациента неврологического отделения УЗ ГОКБ с ригидной, дрожательной, ригидно-дрожательной формами болезни Паркинсона в I, II и III стадиях заболевания. Средний возраст пациентов с БП составил $61,76 \pm 2,06$ года. Группу сравнения составили 20 добровольцев без жалоб на нарушения сна в возрасте от 41 до 67 лет. Средний возраст испытуемых в данной группе составил $60,28 \pm 1,72$ года. При поступлении в стационар пациентов с выставленным ранее диагнозом «болезнь Паркинсона» проводился их осмотр и оценка неврологического статуса. Стадия заболевания оценивалась по шкале Хён–Яра. Проводилось предварительное обследование, уточнялся характер возможной сопутствующей патологии, при наличии хронических цереброваскулярных и эндокринных заболеваний пациент исключался из группы испытуемых. Пациентам предлагалось полисомнографическое обследование. При согласии пациентов проводилась диагностическая ночная запись. В ходе ПСГ-обследования регистрировалась продолжительность фаз и стадий сна за период физиологического сна (ВФС), а также за период общего времени сна (ОВС). Производилась регистрация продолжительности циклов сна и периодов бодрствования, фиксировалось количество и причины микропробуждений. Проводился ночной кардио-респираторный мониторинг, а также пульсоксиметрия. Регистрировались число и характер эпизодов нарушения дыхания во сне, а также уровень сатурации кислорода. Проводилась фиксация ночной двигательной активности пациентов, регистрировалось число и характер периодических движений конечностями (PLM). Весь период диагностической ночи сопровождался видеорегистрацией. Для оценки дыхательных нарушений во сне при БП в исследовании анализировались следующие параметры: индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) за ОВС, частота дыхательных движений (ЧДД), средний уровень сатурации кислорода, количество эпизодов десатурации за ОВС, среднее время десатурации, значение индекса массы тела (ИМТ) пациентов. Также производился анализ характера и количества эпизо-

дов нарушения дыхания во сне. Статистическая достоверность определялась с помощью критерия Манна–Уитни, достоверными различия признавались при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Полученные нами результаты достоверно указывают на нарушение качества дыхания в ночное время при БП. В ходе исследования достоверно выявлено снижение среднего уровня сатурации кислорода (SpO_2) при БП до $94,4 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$) по отношению к группе сравнения. Наблюдается постепенное снижение показателей среднего уровня сатурации кислорода в зависимости от стадии заболевания, при этом для каждой стадии сохраняется достоверное различие с группой сравнения. Средний уровень SpO_2 у пациентов с I стадией БП составляет $94,87 \pm 0,33$ ($p < 0,02$), у пациентов со II стадией — $94,3 \pm 0,25$ ($p < 0,001$). Наименьший средний уровень SpO_2 ($93,6 \pm 0,64$; $p < 0,001$) демонстрируют пациенты с III стадией заболевания. В ходе обследования у пациентов с БП регистрировался широкий спектр дыхательных нарушений, включая в себя: гипопноэ, обструктивное, смешанное и центральное апноэ сна. Среднее количество данных эпизодов нарушения дыхания достоверно превышало уровень группы сравнения, при этом большинство данных эпизодов не приводили к пробуждению пациентов. Так, среднее количество эпизодов обструктивного апноэ сна без пробуждения за ночь при БП составляет $11,4 \pm 1,7$ ($p < 0,001$), тогда как среднее количество эпизодов обструктивного апноэ сна, сопровождавшихся пробуждением, составляет $2,6 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Данные нарушения дыхания во сне зачастую сопровождались эпизодами десатурации. У пациентов с БП в среднем отмечалось $44,5 \pm 6,6$ эпизода за ночь ($p < 0,001$), что значительно превышает уровень группы сравнения. Наибольшее среднее количество десатураций за ночь достоверно наблюдалось у пациентов с ригидно-дрожательной формой БП — $50,66 \pm 9,51$ ($p < 0,001$), наименьшее среднее количество эпизодов десатурации за ночь отмечалось у пациентов с дрожательной формой заболевания — $38,0 \pm 6,8$ ($p < 0,001$). Стоит также отметить, что только у пациентов с ригидно-дрожательной формой БП достоверно наблюдается увеличение ЧДД в ночное время по отношению к группе сравнения, среднее значение составляет $16,59 \pm 0,61$ ($p < 0,02$). Рассматривая количество эпизодов десатурации за ночь в зависимости от стадии БП, стоит отметить, что наибольшее среднее количество эпизодов наблюдалось у пациентов со II стадией БП — $49,97 \pm 9,33$ ($p < 0,001$). Анализ эпизодов десатурации показал, что среднее время десатурации при БП составляет $12,59 \pm 0,47$ с ($p < 0,001$). При этом наибольшее среднее время десатурации достоверно отмечалось у пациентов с дрожательной формой заболевания — $13,99 \pm 0,82$ с ($p < 0,001$), а также у пациентов со II стадией БП — $13,07 \pm 0,62$ с ($p < 0,01$). Выраженности ночных дыхательных нарушений у пациентов с БП оценивалась по уровню ИАГ. Среднее значение ИАГ за ОВС при БП составляет $5,5 \pm 1,1$ в 1 ч ($p < 0,001$), что достоверно выше уровня группы сравнения. Достоверные различия с контролем в среднем уровне ИАГ за ОВС сохраняются во всех клинических подгруппах пациентов. Наибольшее среднее значения ИАГ за ОВС демонстрируют пациенты с ригидно-дрожательной формой БП — $6,31 \pm 2,16$ в 1 ч ($p < 0,001$). Достоверно ($p < 0,001$) наблюдается тенденция к увеличению уровня ИАГ за ОВС в зависимости от стадии БП. Так, у пациентов с I стадией заболевания среднее значение ИАГ составляет $2,96 \pm 1,55$ в 1 ч, у пациентов со II стадией БП — $5,5 \pm 1,37$ в 1 ч, наибольшее значение у пациентов с III стадией заболевания — $11,3 \pm 5,03$ в 1 ч. Ввиду значительного влияния массы тела на возникновение дыхательных нарушений во сне стоит отметить, что среднее значение

ИМТ во всех клинических подгруппах БП соответствовало норме. Средний уровень ИМТ у пациентов с БП составил $24,71 \pm 0,40$.

Дыхание является одним из важнейших процессов, протекающих в человеческом организме. Нарушение данного процесса либо снижение его эффективности всегда приводит к значительным негативным последствиям для здоровья. У здорового человека при дыхании уровень SpO_2 составляет 96–99%, а ЧДД днем составляет 16–20 движений в 1 мин и 12–14 движений во сне. Нарушения дыхания во сне имеют особое значение, т. к. могут приводить к возникновению синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). По некоторым данным, СОАС у пациентов с БП встречается чаще, чем в популяции соответствующего возраста [3]. Синдром обструктивного апноэ сна представляет собой состояние, при котором возникают повторные эпизоды обструкции верхних дыхательных путей во время сна, приводящие к прекращению воздушного потока дыхания, а также сочетающиеся с уменьшением насыщения крови кислородом. Данные эпизоды приводят к фрагментации и избыточной дневной сонливости [4]. К возникновению эпизодов приводят следующие дыхательные нарушения во сне: гипопноэ, обструктивное, смешанное и центральное апноэ. При гипопноэ происходит снижение уровня воздушного потока более чем на 50% на протяжении 10 с и более. При обструктивном апноэ сна возникают эпизоды полного отсутствия дыхательного потока длительностью не менее 10 с, вызванные закрытием верхних дыхательных путей во время вдоха. В свою очередь, при эпизодах центрального апноэ прекращение дыхательного потока возникает вследствие недостатка центральных респираторных стимулов и прекращения дыхательных движений [5]. Эпизоды смешанного апноэ состоят из признаков обоих предыдущих типов нарушений. В настоящее время для диагностики степени тяжести СОАС используется индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), по величине которого можно выделить следующие формы расстройства: легкая форма СОАС, при которой ИАГ составляет 5–15 эпизодов в 1 ч, умеренная форма — ИАГ составляет 15–30 эпизодов в 1 ч и тяжелая форма — ИАГ составляет свыше 30 эпизодов в 1 ч [6]. Важность достоверной диагностики уровня ночных дыхательных нарушений обусловлена тем, что они могут приводить к возникновению состояния гипоксии с метаболическим ацидозом, выраженность которых будет нарастать по мере увеличения продолжительности апноэ [7], а также пациенты с высоким уровнем ИАГ за ночь демонстрируют достоверное увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений. Так, при уровне ИАГ более 15 эпизодов в 1 ч частота осложнений увеличивается в 2–3 раза, а при уровне ИАГ свыше 30 эпизодов — в 5–6 раз [8]. Одним из ведущих факторов риска возникновения СОАС является избыточная масса тела. На фоне ожирения происходит ослабление эластического компонента стенок глотки за счет инфильтрации жировой клетчатки, а также вследствие увеличения количества абдоминального жира возникает альвеолярная гиповентиляция, способствующая развитию гиперкапнии и гипоксемии. Ожирение также может приводить к снижению активации мышц верхних дыхательных путей. Как следствие, у пациентов с ИМТ свыше 30 вероятность возникновения СОАС в 8–10 раз выше, чем у людей с нормальным весом [9].

Заключение. Полученные нами данные указывают на широкое распространение нарушений дыхания во сне у пациентов с болезнью Паркинсона. Достоверно выявлено нарастание дыхательных нарушений по мере прогрессирования заболевания. Выявленный уровень ночных эпизодов десатурации, а также средняя про-

должительность эпизодов десатурации достоверно указывают на высокую частоту гипоксии в ночное время у пациентов с БП. В нашем исследовании доказан высокий средний уровень ИАГ при БП, соответствующий легкой форме СОАС. При этом средний уровень ИМТ во всех клинических подгруппах заболевания соответствовал норме. Ввиду значительного негативного влияния данных нарушений на здоровье пациентов необходима своевременная диагностика и адекватная коррекция данных нарушений, которая позволит снизить риск возникновения легочных осложнений при БП. Компенсация дыхательных нарушений в ночное время позволит увеличить эффективность сна пациентов.

Литература

1. Likhachev, S.A. Brief clinical and neurophysiological characteristics of Parkinson's disease / S.A. Likhachev, I.S. Savitski // *Neurol. Neurosurg. Eastern Europe*. — 2016. — Vol. 6, № 1. — P. 130–142.
2. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications / C. Iber [et al.]. — Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
3. Comella, C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview / C. Comella // *Mov. Dis.* — 2007. — Vol. 17, № 22. — P. 367–373.
4. Guilleminault, C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S.J. Connolly, R.A. Winkle // *Am. J. Cardiol.* — 1983. — Vol. 52, № 5. — P. 490–494.
5. Buzunov, R. Snoring and obstructive sleep apnea syndrome / R. Buzunov, I. Legejda. — Moscow: Clin. sanatorium Barvika, 2010.
6. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study / F.J. Nieto [et al.] // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283, № 14. — P. 1829–1836.
7. Frija-Orvoën, E. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil: complications métaboliques [Obstructive sleep apnea syndrome: Metabolic complications] / E. Frija-Orvoën // *Rev. Malad. Respirat.* — 2016. — doi: 10.1016/j.rmr.2015.11.014.
8. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension / A.G. Logan [et al.] // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 12. — P. 2271–2277.
9. Casecontrol study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects / C. Davies [et al.] // *Thorax*. — 2000. — Vol. 55. — P. 736–740.

RESPIRATORY DISORDERS DURING SLEEP IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE ACCORDING TO THE PSG

Likhachev S.A.¹, Savitski I.S.²

*¹State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus;*

²Grodno State Clinical Center “Psychiatry–Narcology”, Grodno, Republic of Belarus

The study was conducted polysomnographic examination of 93 patients with Parkinson's disease, the average age of 61.76 ± 2.06 , and 20 control patients, mean age 60.28 ± 1.72 . Reliably proven to reduce the average level of oxygen saturation (SpO_2) in PD to $94.4 \pm 0.2\%$ ($p < 0.001$). The high level of desaturation episodes, constituting in PD in average 44.5 ± 6.6 episodes per night ($p < 0.001$), while the largest number of desaturation episodes reliably observed in patients with rigid-trembling PD form 50.66 ± 9.51 ($p < 0.001$).

Analysis of desaturation episodes showed that the average time of desaturation in PD is, 12.59 ± 0.47 s ($p < 0,001$). The average value of AHI of total sleep time in PD is 5.5 ± 1.1 h ($p < 0,001$).

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА ДЛЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ГЛУБОКИХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Лихачев С.А., Буняк А.Г., Марьенко И.П., Вацилин В.В., Алексеев В.В.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье представлены критерии отбора пациентов с болезнью Паркинсона (БП) для оперативного лечения с использованием глубокой стимуляции мозга, позволяющие повысить его эффективность и снизить риски развития осложнений. Проанализированы результаты отбора пациентов для оперативного лечения с применением глубокой стимуляции головного мозга в РНПЦ неврологии и нейрохирургии за 2014–2015 гг. Приведены два клинических наблюдения, демонстрирующих необходимость тщательного многокомпонентного отбора, в результате которого может меняться дальнейшая тактика ведения пациентов со схожими клиническими проявлениями и течением БП.

Введение. Наряду с фармакотерапией появление стереотаксической нейрохирургии и выбор базальных ядер в качестве мишени продемонстрировало возможности функциональной нейрохирургии в коррекции симптомов паркинсонизма. Вопрос о стереотаксическом оперативном лечении пациентов с болезнью Паркинсона может рассматриваться при отсутствии достаточного эффекта от оптимальной консервативной терапии, а также невозможности скорректировать побочные эффекты леводопосодержащих лекарственных средств, такие как лекарственные дискинезии и моторные флюктуации [5]. Используются два вида операций: стереотаксическая деструкция и хроническая высокочастотная электростимуляция глубоких структур мозга (deep brain stimulation — DBS) с использованием имплантированных электродов и нейростимулятора [10]. Предпочтение отдается глубокой электростимуляции как более современному методу нейрохирургического лечения с обязательным учетом показаний и противопоказаний у каждого конкретного пациента [2, 6]. Наиболее значимыми мишенями функциональной нейрохирургии при БП являются: субталамическое ядро (STN), вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim), внутренний сегмент бледного шара (GPi) [7, 9]. В основе методов оперативного лечения — прерывание патологических паллидо-таламо-кортикальных нейрональных путей [4].

Показания для оперативного лечения определяются индивидуально с учетом ожидаемой пользы и потенциального риска. Адекватный отбор пациентов с БП для оперативного лечения увеличивает преимущества данного вида лечения, предотвращает необоснованные ожидания пациентов с неподходящими вариантами заболевания, сокращает количество ненужных операций [1, 8].

В Республике Беларусь хирургическое лечение при БП с использованием глубокой стимуляции мозга проводится на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии

с 2011 г. Имеющийся практический опыт и исследования помогли сформулировать необходимые критерии отбора, позволяющие повысить эффективность лечения и снизить риски развития осложнений [3].

Цель работы — анализ групп пациентов, проходивших отбор для оценки показаний к оперативному лечению с применением глубокой стимуляции головного мозга в РНПЦ неврологии и нейрохирургии за 2014–2015 гг.

Материалы и методы. Кандидаты для оперативного лечения, госпитализированные в неврологические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии, проходили тестирование с помощью унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (UPRDS), шкалы повседневной активности Schwab & England, шкалы Mini mental state examination (MMSE) и теста рисования часов для оценки когнитивных функций, шкалы депрессии позднего возраста GDS-15 для пожилых пациентов. Всем пациентам проводилось нейровизуализационное обследование головного мозга, консультация психологом и врачом-психиатром, а также других специалистов при необходимости. Оценка постуральной функции осуществлялась на стабилметрической платформе с биологической обратной при проведении теста Ромберга и теста на устойчивость. После обследования и тестирования все пациенты были представлены на консилиум по решению вопроса об определении показаний к нейрохирургическому лечению с применением DBS. В состав консилиума входили врачи-неврологи, врачи-нейрохирурги, врач-психиатр и психолог.

На основании данных литературы и собственного опыта были сформулированы следующие критерии отбора пациентов с БП для оперативного лечения с использованием DBS:

1. Подтвержденный диагноз БП II–III стадии по Хён-Яру.
 2. Тяжелые лекарственные дискинезии не менее четверти «он»-периода.
 3. Выраженные моторные флюктуации, значительное сокращение периода действия L-ДОФА-содержащих препаратов.
 4. Наличие разницы между «он»-«off» периодами по III части шкалы UPDRS не менее 50%, характеризующей выраженность регресса двигательных нарушений в ответ на прием препаратов леводопы.
 5. По шкале повседневной активности Schwab&England в «он» периоде не менее 70%, в «off» периоде — не более 40%.
 6. Отсутствие выраженных когнитивных нарушений, подтвержденных консультацией врача-психиатра с оценкой психического статуса по шкале MMSE не менее 23 баллов, отсутствие когнитивных нарушений по тесту Mini-Cog.
 7. Настроенность и согласие пациента на оперативное лечение.
- Противопоказания:**
1. Сопутствующая соматическая патология в фазе декомпенсации.
 2. Наличие выраженной постуральной неустойчивости.
 3. Наличие коагулопатий различной этиологии.
 4. Наличие воспалительного поражения области головы, шеи, грудной клетки.
 5. МР-признаки нарушения метаболизма головного мозга, окклюзионной или нормотензивной гидроцефалии, воспалительного поражения головного мозга.
 6. Речевые нарушения.
 7. Выраженные тревожно-депрессивные состояния, суицидальные мысли, клаустрофобия, когнитивные нарушения.

Результаты и их обсуждение. С 2014 по 2015 гг. включительно в неврологических отделениях было проведено обследование и тестирование с целью отбора для оперативного лечения 44 пациентам с БП, из них 24 пациента (12 мужчин, 12 женщин) — в 2014 г., 20 пациентов (11 мужчин, 9 женщин) — в 2015 г.

Положительное решение о необходимости и возможности выполнения оперативного лечения в 2014 г. было принято по 10 пациентам (средний возраст — $56,5 \pm 5,9$ года), из них 3 мужчин и 7 женщин с последующей имплантацией электродов и нейростимулятора.

Среднее значение разницы между OFF и ON периодами по III части шкалы UPRDS, характеризующее уменьшение двигательных нарушений в ответ на прием леводопы и являющееся доминирующим на этапе отбора, составило 67,1%. У 7 пациентов (средний возраст — $59,7 \pm 4,3$ года), из них 6 мужчин и 1 женщина, несмотря на среднее значение разницы между OFF и ON периодами по III части шкалы UPRDS 51,9%, были выявлены противопоказания для DBS: постуральная неустойчивость или сопутствующая патология в стадии декомпенсации. Им была предложена и в последующем проведена стереотаксическая одно- или двухсторонняя деструкция подкорковых ядер. Оперативное лечение не было показано по решению консилиума 7 пациентам (средний возраст — $54,4 \pm 12,7$ года), из них 3 мужчин, 4 женщины со средним значением разницы между OFF и ON периодами по III части шкалы UPRDS 46,5% и наличием ряда противопоказаний, среди которых лидирующее место занимала постуральная неустойчивость.

В 2015 г. было принято положительное решение и проведено хирургическое лечение с применением DBS у 9 пациентов (средний возраст — $53,4 \pm 10,2$ года), из них 4 мужчин, 5 женщин. Среднее значение разницы между OFF и ON периодами по III части шкалы UPRDS составило 63,6%. Стереотаксическая деструкция была предложена и проведена 2 мужчинам (средний возраст — $62,5 \pm 0,7$ года) со средним значением разницы между OFF и ON периодами по III части шкалы UPRDS 39,5% и наличием в одном случае одностороннего инвалидизирующего тремора, в другом — лекарственных дискинезий в сочетании с постуральной неустойчивостью. Оперативное лечение не было показано по решению консилиума 9 пациентам (средний возраст — $58,3 \pm 7,8$ года), из них 5 мужчин, 4 женщины со средним значением разницы между OFF и ON периодами по III части шкалы UPRDS 37,3% и наличием противопоказаний как по соматическому статусу, так и наличию депрессии и постуральной неустойчивости (рисунок 1).

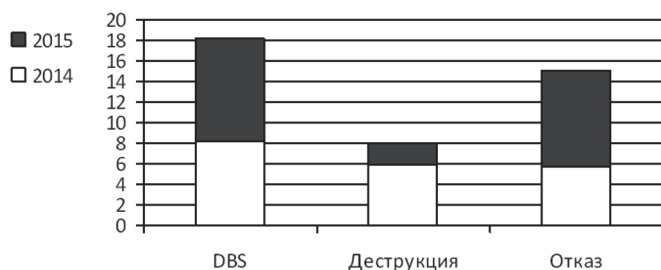


Рисунок 1. — Количество пациентов, проходивших отбор для оперативного лечения в 2014–2015 гг.

Приводим клинические наблюдения двух пациенток с БП со схожей историей заболевания и клинической картиной, но получивших разные заключения консилиума после дообследования и специального тестирования, что демонстрирует необходимость многокомпонентного отбора пациентов с БП для стереотаксического оперативного лечения с применением хронической глубокой стимуляции головного мозга.

Первое клиническое наблюдение

Пациентка Л., 65 лет, инвалид 2 группы. Болеет около 10 лет. Заболевание началось с дрожания в левой руке, позже присоединилось дрожание в левой ноге. Леводопассодержащие лекарственные средства принимает 10 лет. Схема приема противопаркинсонической терапии перед предоперационным тестированием: наком 250/25 мг 3,5 таблетки в 5 приемов, мирапекс ПД 3 мг утром, ПК-Мерц 100 мг 3 таблетки в день. Лекарственные дискинезии в течение последних 4-х лет. Поступила в неврологическое отделение РНПЦ неврологии и нейрохирургии для решения вопроса об оперативном лечении.

Неврологический статус (через 1 ч после приема 1 таблетки накома 250/25 мг): сознание ясное, ориентирована, адекватна. Несколько эйфорична. Оромандибулярный гиперкинез. ЧН: глазные щели D = S, зрачки D = S, ослаблена конвергенция, носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Речь дизартрична. Хорео-атетодидные гиперкинезы головы, рук (больше правой) через 1,5 ч после приема накома. Сила в конечностях 5б. Мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу, больше слева. Сухожильно-периостальные рефлексы D = S, с ног низкие. В позе Ромберга пошатывается. При проведении толчкового теста неустойчива, падает назад. Нарушений чувствительности не выявлено. В пределах палаты передвигается самостоятельно, отсутствуют синкинезии при ходьбе, за пределами палаты — с опорой на трость, бывают пропуски.

Клинический диагноз: болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, III степень тяжести по Хену–Яру, с лекарственными дискинезиями пика дозы и моторными флюктуациями по типу феномена «включения-выключения».

По шкале UPDRS (III часть) разница между «on» (45 баллов) и «off» (21 балл) периодами 236 (53%) дискинезии занимают до 25% времени в течение дня, заметно мешают, периоды выключения занимают до 25% времени в течение дня. По шкале повседневной активности Schwab&England в ON период 80%, в OFF период — 30%, MMSE — 28 баллов, по шкале Mini-Cog — 3 слова, тест рисования часов — 9 баллов. Речевых нарушений не выявлено.

По данным стабильнографии: постуральная функция снижена за счет смещения центра давления (ЦД) в сагитальной плоскости при проведении теста Ромберга. Выраженное ограничение произвольного позного контроля в сагитальной плоскости при проведении теста на устойчивость с биологической обратной связью (БОС) (рисунок 2).

Пациентка была представлена на консилиум специалистов для решения вопроса о стереотаксическом оперативном лечении с использованием хронической глубокой стимуляции головного мозга. Заключение: несмотря на хороший ответ на леводопассотерапию (более 50% по III части UPDRS), наличии побочных эффектов левадопы в виде лекарственных дискинезий и моторных флюктуаций, отсутствии когнитивных и речевых нарушений, отсутствии депрессии оперативное лечение с приме-

нением хронической глубокой стимуляции головного мозга не показано в связи с наличием противопоставления — постуральной неустойчивости выраженной степени. Рекомендовано провести коррекцию протипаркинсонической терапии.

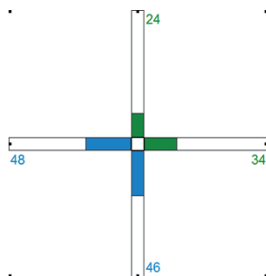


Рисунок 2. — Выраженное ограничение произвольного познаго контроля при проведении теста на устойчивость с БОС

Второе клиническое наблюдение

Пациентка С., 61 год, пенсионерка. Болеет около 6 лет, началось заболевание с дрожания в левой руке, затем присоединилось дрожание в левой ноге. Через несколько лет появилась скованность в правых конечностях. Леводопасодержащие лекарственные средства принимает 5 лет. Схема приема противопаркинсонической терапии: мирапекс ПД 0,75 мг утром, мадопар 250 мг 4 таблетки в 4 приема, ПК-Мерц 100 мг по 1 таблетке 3 раза.

Неврологический статус (через 1,5 ч после 1 таблетки мадопара 200/50 мг): сознание ясное, ориентирована, олигобрадикинезия. ЧН: зрачки D = S, движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет, носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Гипомимия. Сила в конечностях достаточная. Мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу, больше слева. Сухожильно-периостальные рефлексы D = S, живые. Подошвенные рефлексы D = S. Нарушений чувствительности не выявлено. Менингеальных, патологических стопных знаков нет. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Ослаблены физиологические синкинезии при ходьбе, походка укороченным шагом. Дистоническая установка левой кисти с пронацией и сгибание пальцев в кулак и пронация левой стопы. При проведении толчкового теста делает два шага назад.

Клинический диагноз: болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, стадия 2,5 по Хену–Яру с лекарственными дискинезиями по типу гемидистонии.

По шкале UPDRS (III часть) разница между «on» (50 баллов) и «off» (23 балла) периодами 276. (54%) дискинезии занимают от 26 до 50% времени в течение дня, заметно мешают, периоды выключения занимают до 25% времени в течение дня. По шкале повседневной активности Schwab&England в ON период 80%, в OFF период — 50%, MMSE — 28 баллов, по шкале Mini-Cog — 3 слова, тест рисования часов — 9 баллов. Речевых нарушений не выявлено.

По данным стабильграфии: постуральная функция снижена до % при проведении пробы Ромберга, легкое снижение произвольного познаго контроля при проведении теста на устойчивость (рисунок 3).

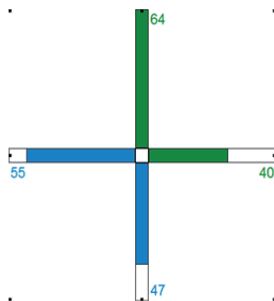


Рисунок 3. — Легкие ограничение произвольного позного контроля при проведении теста на устойчивость с БОС

Пациентка была представлена на консилиум специалистов для решения вопроса о стереотаксическом оперативном лечении с использованием DBS. Заключение: учитывая хороший ответ на леводопатерапию (более 50% по III части UPDRS), наличии побочных эффектов леводопы в виде лекарственных дискинезий (от 25 до 50% времени в течение дня) и моторных флюктуаций, отсутствии когнитивных и речевых нарушений, отсутствии признаков депрессии, наличие легких постуральных нарушений пациентке показано оперативное лечение с применением DBS.

Через 2 недели ей было проведено нейрохирургическое вмешательство с установкой электродов в STN с двух сторон и нейростимулятора в левую подключичную область. Через 5 дней были подобраны и установлены настройки нейростимулятора, позволившие уменьшить проявления как гемидистонии слева, так и двухсторонней ригидности. Проведена коррекция противопаркинсонической терапии в виде уменьшения дозы Мадопара до 125 мг 4 раза в день (на 50%), отмены мирепекса ПД.

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют необходимость тщательного многокомпонентного отбора, в результате которого может меняться тактика ведения пациентов со схожими клиническими проявлениями и течением БП и, на первый взгляд, подходящих для нейрохирургического лечения с применением хронической глубокой стимуляции головного мозга.

Заключение. Таким образом, отбор пациентов с БП для оперативного лечения с использованием глубокой стимуляции мозга сложный и многокомпонентный процесс, предполагающий комплексную оценку здоровья пациента, имеющегося у него заболевания и его влияния на качество жизни, определение достижимых целей в компенсации функций пациента и улучшении повседневной активности, а также оценки возможного риска от хирургического вмешательства. Ответственное решение принимается группой специалистов РНПЦ неврологии и нейрохирургии, включающей врачей-неврологов, врачей-нейрохирургов, врача-психиатра и психолога. Имеющиеся критерии отбора пациентов (разницы между «on»-«off» периодами по III части шкалы UPDRS, наличие лекарственных дискинезий и моторных флюктуаций) оцениваются в комплексе и являются предикторами благоприятного исхода оперативного лечения.

Литература

1. Загоровская, Т.Б. Алгоритм отбора пациентов с болезнью Паркинсона для хирургического лечения с применением глубокой стимуляции мозга / Т.Б. Загоровская, А.В. Ширинов, С.Н. Иллариошкин // *Атмосфера. Нервные болезни*. — 2010. — № 3. — С. 8–12.
2. Иллариошкин, С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы / С.Н. Иллариошкин // *Consilium Medicum (Приложение Ревматология/Неврология)*. — 2010. — № 3. — С. 2–7.
3. Тактика лечения пациентов с болезнью Паркинсона на протяжении хронической глубокой стимуляции мозга / А.С. Лихачев [и др.] // *Неврология и нейрохирургия. Вост. Европа*. — 2015. — № 1 (25). — С. 107–114.
4. Микроэлектродная регистрация нейрональной активности в хирургии болезни Паркинсона / Д.М. Низаметдинов [и др.] // *Анн. клин. и эксперим. неврологии*. — 2016. — Т. 10, № 2. — С. 42–45.
5. Ferreira, J. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease / J. Ferreira, R. Katzenschlager, B. R. Bloem // *Eur. J. Neurol*. — 2013. — Vol. 20, № 1. — P. 5–15.
6. Groiss, S. Deep brain stimulation in Parkinson's disease / S. Groiss // *Ther. Adv. Neurol. Disord*. — 2009. — Vol. 2. — P. 20–28.
7. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease / Y. Liu [et al.] // *J. Neurosurg*. — 2014. — Vol. 121, № 3. — P. 709–718.
8. Machado, A. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Surgical Technique and Perioperative Management / A. Machado // *Mov. Disord*. — 2006. — Vol. 21, № 14. — P. 247–258.
9. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial / V.J. Odekerken [et al.] // *Lancet Neurol*. — 2013. — Vol. 12, № 1. — P. 37–44.
10. Surgical treatment of Parkinson's disease / C. Sidiropoulos [et al.] // *Curr. Treat. Options Neurol*. — 2012. — Vol. 14, № 3. — P. 211–212.
11. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study / L. Timmermann [et al.] // *Lancet*. — 2015. — Vol. 14, № 7. — P. 693–701.

SELECTION OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE FOR SURGICAL TREATMENT WITH DEEP BRAIN STIMULATION IN BELARUS

Likhachev S.A., Buniak A.G., Maryenko I.P., Vashchilin V.V., Alekseevec V.V.

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

The selection criteria for PD patients for deep brain stimulation are presented in the article. It allows to increase the efficiency of treatment and reduce the risk of complications. We analyzed the results of the selection of patients for deep brain stimulation in the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery from 2014 to 2015. We present two clinical cases, demonstrating the need for careful selection of the multi-component. It can change the treatment strategy of patients with similar clinical manifestations and course of PD.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАЧАЛЬНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лихачев С.А., Луцик А.В.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье приведены данные по распространенности хронических цереброваскулярных заболеваний. Освещены современные представления о начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга как одном из факторов риска острых нарушений мозгового кровообращения.

Введение. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются широко распространенной патологией с серьезными последствиями для состояния здоровья населения. В общей структуре смертности сосудистые заболевания головного мозга составляют от 40 до 60%. Распространенность ЦВЗ в возрастной группе 40–59 лет составляет около 20% от всей популяции [16, 17]. В Республике Беларусь заболеваемость инсультом составляет около 296 случаев на 100 тыс. населения [4]. По данным эпидемиологических исследований, удельный вес случаев инсульта у лиц трудоспособного возраста достигает 24% [21].

Несмотря на снижение смертности от инсульта в течение последних двух десятилетий, бремя инсульта в глобальном масштабе не снижается: 17 млн человек ежегодно страдают от инсульта, в 2010 г. в мире насчитывалось 33 млн человек, перенесших инсульт, многие из них имеют стойкие функциональные нарушения. Все это вместе с прогрессивным увеличением распространенности факторов риска ЦВЗ, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД) и избыточную массу тела, позволяет предположить, что распространенность инсульта в будущем лишь увеличится, несмотря на меры профилактики [25].

Наряду с этим Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) подчеркивается, что до 90% случаев инсульта, а также до 80% всех смертей от него, сердечно-сосудистых заболеваний и СД потенциально можно предотвратить при своевременном и эффективном проведении профилактических мероприятий [7, 9].

Наибольшее внимание уделяется изучению проблем острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), в то время как хронические формы ЦВЗ при несвоевременной диагностике и лечении могут явиться как основой ОНМК, так и выступать в качестве самостоятельного фактора трудовой и социальной дезадаптации пациента при прогрессировании заболевания. Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) являются одной из наиболее частых причин развития приобретенных когнитивных нарушений, которые в значительной степени инвалидизируют пациентов и снижают качество их жизни [18].

Наибольшее значение имеет ранняя диагностика ХЦВЗ, т. к. доказано, что своевременно назначенное лечение приводит к значительному (более чем на 80%) уменьшению случаев церебральных осложнений [8]. Пристальное внимание отводится додементным формам когнитивных расстройств, которые являются наиболее перспективными с точки зрения потенциала терапевтического воздействия [11].

В англоязычной литературе широко распространен термин mild cognitive impairment (MCI), который в русскоязычной литературе [5] именуется умеренным когнитивным снижением. Данное состояние характеризуется пограничным снижением памяти и других когнитивных функций, степень выраженности которых не позволяет диагностировать сосудистую деменцию либо болезнь Альцгеймера [3].

Получено подтверждение гетерогенности синдрома MCI, в связи с чем выделяются разные клинические варианты синдрома (амнестический, неамнестический, вариант с множественной когнитивной недостаточностью), которые имеют неодинаковый прогноз относительно возможности перехода в различные нозологические формы деменции (болезнь Альцгеймера, церебрально-сосудистая, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви и др.) [6]. Начальные проявления синдрома MCI с множественным когнитивным дефицитом часто соотносятся со значительным риском прогрессирования сосудистого заболевания, в т. ч. повышенным риском ОНМК, а также развития деменции даже при безинсультном течении [24].

В настоящее время нет достаточной информации о распространенности хронической цереброваскулярной патологии среди населения, естественном течении заболевания, эффективности профилактических и лечебных мероприятий. Получение этих данных затруднено из-за нерешенных методологических и организационных вопросов и невозможно без эпидемиологических исследований [20], которые являются важным методом при изучении ЦВЗ, позволяющим получить информацию о клинических и прикладных аспектах этой проблемы [2]. Определить масштаб проблемы косвенно возможно по данным официальной статистики, однако ХЦВП не включена в МКБ-10 и поэтому не всегда учитывается в отчетной документации.

Впервые многоцентровые эпидемиологические исследования сердечно-сосудистых заболеваний были проведены в 1960-х гг. по инициативе ВОЗ. В ходе первых скринингов популяции изучалась распространенность АГ, ишемической болезни сердца, транзиторных ишемических атак, последствий ОНМК и таких факторов риска, как гиперхолестеринемия, курение и др. [15].

Выделение начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) в качестве самостоятельной формы сосудистых заболеваний мозга определено эпидемиологическими исследованиями Научно-исследовательского института неврологии Академии медицинских наук СССР в 60-х гг. XX в. При скрининге открытой популяции значительная часть обследованных предъявляла жалобы, считавшиеся характерными для сосудистых заболеваний головного мозга (головная боль, головокружение, шум в голове), у большинства из них обнаруживалось общее сосудистое заболевание, и в то же время в анамнезе отсутствовали указания на перенесенные ОНМК, а при неврологическом осмотре отсутствовали микросимптомы очагового поражения мозга, что не позволяло говорить о начальных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. Указанные субъективные расстройства первоначально классифицировали как «случаи, подозрительные в отношении сосудистой патологии мозга». Дальнейшие исследования показали, что у лиц с синдромом НПНКМ чаще, чем в остальной популяции, обнаруживались АГ, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротические поражения магистральных артерий головы. Сделано заключение, что определение этого синдрома как «НПНКМ» относится только к его клиническим проявлениям и не исключает наличия выраженного общего сосудистого заболевания и значительных изменений сосудистой системы мозга,

которые на этапе НПНКМ являются компенсированными. Проспективные исследования показали, что наличие синдрома НПНКМ у пациентов с АГ указывает на более высокий риск развития у них инсульта и транзиторных ишемических атак по сравнению с пациентами с АГ без церебральных жалоб. Таким образом, синдром НПНКМ стали рассматривать как один из факторов риска развития ОНМК [1, 15, 22, 23].

Термин же НПНКМ был предложен в 1971 г. Е.В. Шмидтом и Г.А. Максудовым [15]. Под НПНКМ понимают комплекс «церебральных жалоб» у лиц с общим сосудистым заболеванием. Для НПНКМ характерны жалобы на головные боли, головокружение, шум в голове, снижение памяти и умственной работоспособности [7, 22]. Для диагностики НПНКМ необходимо наличие не менее двух из вышеописанных жалоб с частотой не реже 1 раза в неделю на протяжении последних 3 мес. [13, 19].

Научно-исследовательский институт неврологии Академии медицинских наук СССР и Российский научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации в середине 1980-х гг. совместно провели исследование распространенности ЦВЗ в популяции трудоспособного возраста. Репрезентативная случайная выборка из общей популяции мужчин в возрасте от 20 до 54 лет была обследована в 4 городах Российской Федерации. В г. Москве и Новосибирске мужчины были осмотрены в возрасте от 20 до 64 лет, а также проведен скрининг женщин от 35 до 64 лет (N = 14370 человек) [12]. По итогам исследования определенные случаи ЦВЗ в популяции мужчин наблюдались с частотой от 8% в г. Москве до 14% в г. Новосибирске. Во всех исследованных популяциях распространенность данных заболеваний увеличивалась в 2 раза в каждом последующем десятилетии. В популяции мужчин ЦВЗ зафиксированы в 16% случаев в группе 40–49 лет и в 27% случаев в группе 50–54 лет, распространенность НПНКМ в данной популяции составила 11 и 17%, дисциркуляторной энцефалопатии — 0,1 и 1%, инсульта — 0,7 и 2% соответственно [15]. Частота случаев сосудистой патологии мозга у женщин выше (35% в г. Москве и 46% — в г. Новосибирске), чем у мужчин (15% в г. Москве и 17% — в г. Новосибирске).

В 2010 г. Научный центр неврологии РАМН совместно Международной ассоциацией неврологии и нейронаук организовал проект «Многоцентровое популяционное исследование факторов риска, клиники и прогностической значимости начальных проявлений цереброваскулярных заболеваний с целью разработки системы профилактики нарушений мозгового кровообращения для лечебных учреждений первичного звена здравоохранения», который позволит не только реально оценить масштаб проблемы начальных проявлений цереброваскулярной патологии, но и готовность к ее решению существующих систем лечебно-профилактической помощи населению.

В рамках данного проекта в г. Ульяновске было обследовано 500 мужчин и женщин в возрасте 40–59 лет, выявлено 47 случаев НПНКМ, что составило 9,4% от обследованного населения. В г. Москве и Нальчике обследовано 412 и 177 человек соответственно, данные о распространенности НПНКМ в данных популяциях еще не опубликованы [13, 25].

При эпидемиологических исследованиях ЦВЗ выявлена высокая распространенность ЦВЗ в мужской и женской популяции в возрасте 40–59 лет, превалирование в структуре цереброваскулярной патологии НПНКМ, повышение распространенности сосудистых заболеваний головного мозга с возрастом, значительная корреляция распространенности сосудистых заболеваний сердца и мозга, а также раз-

личия в показателях распространенности ЦВЗ в отдельных городах и регионах, обнаружено нарастание распространенности ЦВЗ с запада на восток [1, 2].

Однако имеющиеся в настоящее время данные о распространенности ЦВЗ даются преимущественно девяностыми годами XX в. В условиях продолжающейся урбанизации, информационной перенасыщенности возможно предположить некоторые изменения в структуре ЦВЗ в популяции, поэтому данные, полученные в предыдущих исследованиях, не могут экстраполироваться в полной мере на белорусскую популяцию. Также ограничено их использование при разработке профилактических мероприятий.

Литература

1. Афанасьев, В.В. Патофизиология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга / В.В. Афанасьев, С.А. Румянцев, Е.В. Силина // Мед. совет. — 2008. — № 9/10. — С. 1–3.
2. Варакин, Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения / Ю.Я. Варакин // Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — № 2. — С. 4–10.
3. Гаврилова, С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова. — М.: Пульс, 2003. — 319 с.
4. Диагностика и лечение инсульта: рекомендации / С.А. Лихачев [и др.]. — Минск: РНПЦ неврологии и нейрохирургии, 2008. — 70 с.
5. Захаров, В.В. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Рос. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 10. — С. 573–577.
6. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза / Н.Д. Селезнева [и др.] // Междунар. невролог. журн. — 2010. — № 1 (31). — С. 43–52.
7. Кадыков, А.С. Хронические цереброваскулярные заболевания: начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторная энцефалопатия и риск развития инсульта / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // Качество жизни. — 2004. — № 4 (7). — С. 25–29.
8. Манвелов, Л.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, патоморфология, клиника / Л.С. Манвелов, А.С. Кадыков // Леч. врач. — 2000. — № 7. — С. 4–7.
9. Новый подход к профилактике инсульта в России / В.Л. Фейгин [и др.] // Анн. клин. и эксперим. неврологии. — 2015. — Т. 9, № 4. — С. 11–15.
10. Перепись населения 2009: в 8 т. / Нац. стат. комитет Респ. Беларусь; [редколлегия: В.И. Зиновский и др.]. — Т. 2: Население Республики Беларусь: его численность и состав. — М., 2010. — 414 с.
11. Позитронно-эмиссионная томография в комплексной диагностике умеренных когнитивных нарушений / А. Ю. Емелин [и др.] // Ежегодные Давиденковские чтения: Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 18–19 сент. 2012 г. / М-во здравоохран. РФ [и др.]. — СПб.: Человек и его здоровье, 2012. — С. 41–42.
12. Распространенность и структура цереброваскулярных заболеваний в различных регионах СССР по данным одномоментного эпидемиологического исследования / Ю.Я. Варакин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1990. — № 11. — С. 7–10.
13. Сапрыгина, Л.В. Факторы риска развития цереброваскулярной патологии в открытой популяции г. Ульяновска: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Л.В. Сапрыгина. — М., 2015. — 113 с.
14. Суслина, З.А. Артериальная гипертензия и профилактика цереброваскулярных заболеваний. Позиция невролога / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Атмосфера. Нервные болезни. — 2004. — № 4. — С. 2–8.
15. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 254 с.

16. Суслина, З.А. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение / З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин. — М., 2006. — 200 с.
17. Трошин, В.Д. Сосудистые заболевания мозга: ранняя диагностика и профилактика / В.Д. Трошин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2003. — Вып. 9 (приложение «Инсульт»). — С. 213–214.
18. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / А.С. Кадыков [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 221 с.
19. Шмидт, Е. В. Классификация сосудистых поражений головного мозга и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1985. — № 9. — С. 1281–1288.
20. Эпидемиологические основы профилактики цереброваскулярных заболеваний / Л.С. Манвелов [и др.] // Кардионеврология: сб. ст. и тез. II Нац. конгр. «Кардионеврология», Москва, 4–5 дек. 2012 г. / РАМН [и др.]; под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова, А.В. Фоякина. — М.: МАИ-Принт, 2012. — С. 362.
21. Эпидемиология мозгового инсульта: результаты популяционного регистра Гродно. Сообщение I / С.Д. Кулеш [и др.] // Здравоохранение. — 2009. — № 1. — С. 31–35.
22. Epidemiology of cerebrovascular disease: stroke epidemic in Japan / T. Shimamoto [et al.] // J. Epidemiol. — 1996. — Vol. 6, suppl. 5. — P. 43–47.
23. Stroke. Working toward a Prioritized World Agenda / V. Hachinski [et al.] // Stroke. — 2010. — Vol. 41, № 6. — P. 1084–1099.
24. Prevalence and Classification of Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study / O. Lopez [et al.] // Arch. Neurol. — 2003. — Vol. 60, № 10. — P. 1385–1389.
25. The Stroke Riscometer™ App: Validation of a data collection tool and stroke risk predictor / P. Parmar [et al.] // Int. Stroke J. — 2015. — Vol. 10, № 2. — P. 231–244.

THE PREVALENCE OF THE INITIAL FORMS OF CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES

Likhachev S.A., Lushchik A.B.

*State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents data on the prevalence of chronic cerebrovascular diseases. Modern concepts of the initial manifestations of insufficient blood supply to the brain as a one of the risk factors of stroke are shown.

УДК 616.853 : 616.831-005.1]-091-02

АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

*Нечипуренко Н.И.¹, Сидорович Р.Р.¹, Трушель Н.А.²,
Пашиковская И.Д.¹, Змачинская О.Л.¹, Василевская Л.А.¹*

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье приведены данные литературы по анатомо-морфологическим, патофизиологическим и патобиохимическим предпосылкам развития эпилепсии

при церебральной сосудистой патологии. Обсуждаются механизмы ишемии головного мозга, артериальных аневризм и симптоматической эпилепсии, сходство отдельных звеньев патогенетической структуры, их анатомо-морфологическая, физиологическая и метаболическая взаимообусловленность при этих патологических состояниях.

В настоящее время по результатам международных исследований отмечается возрастание количества заболевших эпилепсией на 90–100/100 тыс. человек в год и у большинства из них отмечается одно или несколько сопутствующих заболеваний [1, 2]. По данным Российского эпидемиологического исследования, у пациентов с эпилепсией чаще всего из сопутствующих заболеваний отмечаются хроническая ишемия головного мозга — в 18,1% случаев и сердечно-сосудистые нарушения — в 14,7% [3, 4]. При сосудистой этиологии эпилепсии наиболее часто обнаруживали артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, болезни периферических артерий и вен [4, 5].

Показано, что возрастание смертности от эпилепсии, коморбидной с заболеваниями ЦНС, обусловлено увеличением острых цереброваскулярных нарушений почти в 7 раз и в 55 раз — опухолей мозга среди всех возрастных групп [2].

Результаты нейровизуализационных исследований головного мозга пациентов с эпилепсией позволяют определять у них зоны локального глиоза, объемные образования, признаки дизонтогенеза, ишемии и т. д., что находит патоморфологическое подтверждение у умерших от эпилепсии. Именно в этих зонах скорее всего находятся источники первичной патологической активности.

По мнению Н. Gastaut [6], «эпилептический очаг» — это группа нейронов, формирующих фокальный эпилептический разряд, который следует дифференцировать от «эпилептогенного очага», провоцирующего действие эпилептического очага.

Проблема происхождения эпилепсии непосредственно связана с гипотезами ее патогенеза. В настоящее время дебатировается вопрос о взаимодействии двух ведущих патологических факторов: наследственной предрасположенности и экзогенной вредности, взаимосвязь между которыми определяет развитие эпилепсии в каждом конкретном случае [7].

Среди основных экзогенных вредностей отмечают инфекцию, травму и патологию кровоснабжения головного мозга. Существует мнение, что важнейшим механизмом патогенеза неонатального повреждения мозга при воздействии любой экзогенной вредности является нарушение мозгового кровотока, осуществляющего перфузию нейронального пула, а наиболее изученным фактором служит гипоксически-ишемическое повреждение [8]. При этом возникает сложный комплекс электрофизиологических, патохимических и морфологических нарушений, приводящих к возникновению эпилептического очага. Симптоматическая эпилепсия может быть коморбидной с артериальными аневризмами (АА) и артериовенозными мальформациями (АВМ). Эпилептические приступы могут возникать до, во время их разрыва и после нейрохирургического лечения.

Артериальные аневризмы встречаются как у детей, так и у взрослых, приводя к субарахноидальным, внутримозговым кровоизлияниям, и являются нередко причиной инвалидизации и смертности. Они встречаются у 1–5% всех умерших по данным вскрытий. Около 15% аневризм являются множественными. Частота разрывов АА сосудов головного мозга составляет ежегодно 5–8 случаев на 100 тыс. населе-

ния [9]. Они случаются в основном у лиц трудоспособного возраста. Аневризмы сосудов головного мозга, особенно расположенные супратенториально, в 14% случаев осложняются epileptическими приступами. Кровотечение из аневризмы повышает риск развития приступов в несколько раз [10]. Аневризмы, проявляющиеся epileptическими приступами до разрыва, чаще всего являются гигантскими, к которым относится около 5% всех АА. В исследовании, посвященном аневризмам сосудов головного мозга, выполненном Locksley, у 4% пациентов из 2621 с субарахноидальным кровоизлиянием имелись предшествующие epileptические приступы [11]. Epileptические приступы по частоте встречаемости являются вторым симп-томом манифестации супратенториальных АВМ головного мозга после внутречерепных кровоизлияний. В целом частота epileptических приступов у пациентов с АВМ по данным литературы варьирует в большом диапазоне — от 8 до 57% случаев.

В настоящее время широко обсуждаются наследственные факторы образования аневризм. Известно большое число наследственных заболеваний, ассоциирующихся с АА. В первую очередь, к ним относятся ахондроплазия, синдромы Элерс-Данло, Марфана, нейрофиброматоз 1 типа, туберозный склероз, незавершенный остеогенез и др. [12, 13]. По большинству из них установлен тип наследования, локус хромосомы, дефектный ген и продукт дефектного гена. Однако истинная частота встречаемости наследственных заболеваний среди пациентов с АА до сих пор не установлена. По-видимому, это связано со сложностью получения достоверных данных о наличии в семье пациента с АА наследственных заболеваний и фенотипической вариабельностью заболевания.

В данной работе нельзя не остановиться на этиопатогенетических представлениях о формировании АА, тем более, что патология кровоснабжения головного мозга является важнейшим фактором развития симптоматической epileпсии. К основным причинам, вызывающим формирование АА, относятся морфологические изменения стенки артерий, гемодинамические особенности циркуляции крови в сосудах артериального круга большого мозга, механическое повреждение стенки сосуда, ассоциации с наследственными заболеваниями и атеросклеротическими изменениями [14–16].

Анализ данных литературы свидетельствует о влиянии вариантов строения артерий головного мозга, в т. ч. артериального круга большого мозга (виллизиева круга), на состояние гемодинамики в головном мозге [17, 18]. Неравномерное распределение тока крови при определенных вариантах топографии сосудов мозга может привести к возникновению аневризм сосудов, разрыв которых заканчивается развитием внутречерепных кровоизлияний [19]. По данным литературы, среди вариантов строения виллизиева круга, приводящим к нарушениям мозгового кровообращения, следует выделить два типа его неклассического строения: сочетанный вариант виллизиева круга (несколько неклассических вариаций сосудов в пределах круга) и аплазию (отсутствие) обеих задних соединительных артерий [20].

На протяжении жизни человека стенка мозговых артерий, как было упомянуто выше, подвергается воздействию многих, в т. ч. и неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды (артериальная гипертензия, изменение гемодинамической нагрузки, влияние токсических веществ и их метаболитов и др.), что способствует изменению структуры артерий головного мозга и приводит к патологии мозгового кровообращения [21–23].

В литературе имеются противоречивые сведения о возрастных изменениях стенки сосудов головного мозга, т. н. «подушках» (утолщениях) в местах ветвления сосудов мозга, которые могут обуславливать возникновение аневризм, вызывая стеноз сосудов. По сведениям одних авторов [24, 25], интимальные подушки являются местными механизмами регуляции кровотока в мозге, а по другим — проявлением атерогенеза [20, 26, 27]. По данным отдельных авторов [20], подушки появляются в областях разветвления сосудов виллизиева круга с конца 2-го года после рождения человека, при этом их толщина и протяженность нарастают с возрастом. Первоначально подушки образуются лишь в местах разветвления крупных сосудов виллизиева круга (в области бифуркации внутренней сонной артерии и базилярной артерий), а к 4–6 годам они имеются во всех развилках артериального круга как в области апикального, так и латеральных углов бифуркации сосудов. Толщина подушек значительно увеличивается, начиная с первого периода зрелого возраста (с 22 лет), что, по-видимому, связано с закономерной наступающей нейроэндокринной перестройкой и психоэмоциональной нагрузкой организма в этот период, а также воздействием различного рода отрицательных внешнесредовых факторов (курение, алкоголь, злоупотребление жирной и богатой углеводами пищей, нерациональное питание и др.) [28, 29]. Второй период увеличения толщины интимальных утолщений происходит после 56 лет — с начала пожилого возраста человека.

В настоящее время нет единого мнения о наличии средней оболочки в местах ветвления сосудов головного мозга, отсутствие которой, по данным отдельных авторов [30], рассматривается как причина образования аневризм. Мало данных о динамике морфогенеза средней оболочки сосудов в области разветвлений артериального круга большого мозга под воздействием гемодинамического фактора, что позволило бы установить критические периоды в жизни человека, когда велика вероятность выпячивания стенки под воздействием кровотока [31–33]. По данным отдельных авторов [20], средняя оболочка под интимальной подушкой (в области разветвления сосудов виллизиева круга) истончается на протяжении всей жизни. В первом периоде зрелого возраста (22–35 лет) истончена на 53% ($U = 0,0$; $p = 0,05$) по сравнению с толщиной средней оболочки в областях вне бифуркации артерий, во втором периоде зрелого возраста (36–55 лет) — на 59% ($U = 15,0$; $p = 0,03$), а в пожилом возрасте (56–74 года) — на 79% ($U = 0,0$; $p = 0,01$) либо отсутствует вовсе. Возрастные изменения стенки сосудов в местах разветвления артериального круга большого мозга, в т. ч. истончение средней оболочки в местах разветвления круга, также могут стать причиной возникновения аневризм. Учитывая тот факт, что средняя оболочка под интимальной подушкой в области апикального угла бифуркации сосудов виллизиева круга в конце первого периода зрелого возраста (22–35 лет) истончается наполовину, то, вероятно, с конца этого возрастного периода (с 30–35 лет) повышается риск возникновения аневризмы.

С учетом возрастных изменений стенки артерий в виллизиевом круге имеются места, где велика вероятность образования аневризм. Так, аневризмы чаще возникают в областях разделения сосудов на разные по диаметру дочерние сосуды, что можно объяснить разной толщиной стенки артерий [20]. К таким областям в артериальном круге большого мозга при классическом строении относятся: место отхождения задней соединительной артерии от внутренней сонной артерии, место отделения передней соединительной артерии от передней мозговой артерии, область

деления мозгового участка внутренней сонной артерии на конечные ветви. В последнем случае аневризмы возникают реже, т. к. толщина стенок передней и средней мозговых артерий больше, чем в вышеуказанных сосудистых разветвлениях. При неклассических вариантах виллизиева круга места деления артерий на разные по диаметру сосуды имеются при передней и задней трифуркации внутренней сонной артерии.

Большая частота обнаружения аневризм в сосудах переднего отдела артериального круга большого мозга объясняется тем, что 80% крови приносится к мозгу внутренними сонными артериями, и скорость кровотока в них у людей до 40–45 лет больше, чем в базилярной артерии [34]. Кроме того, в переднем отделе виллизиева круга при его неклассических вариантах имеется много сосудистых разветвлений (удвоение и расщепление передней соединительной артерии, наличие срединной артерии мозолистого тела), что является еще одной причиной возникновения аневризм и находит подтверждение в клинической практике [31, 35, 36]. В переднем отделе артериального круга при классическом варианте происходит встреча потоков крови в передней соединительной артерии, вызывающая возникновение локальных завихрений в ней и в местах соединения ее с передними мозговыми артериями, что также с учетом сопутствующей патологии (артериальная гипертензия) может привести к образованию аневризмы. При неклассических вариантах круга (одностовольный тип передних мозговых артерий или передняя трифуркация внутренней сонной артерии) наблюдаются еще большие локальные завихрения, приводящие к выпячиванию стенки сосуда.

В виллизиевом круге, по данным литературы [20], практически нет оптимальных углов разветвления сосудов ($65\text{--}75^\circ$), при которых кровь проходит место стеноза, вызванное наличием подушек в местах разветвления сосудов круга, с минимальными энергетическими потерями. Это подтверждает существующий риск возникновения аневризм в пределах виллизиева круга. Максимальное механическое воздействие на стенку апикального угла бифуркации внутренней сонной артерии с учетом имеющихся здесь подушек возникает при углах от 80 до 110° , т. е. при углах, которые имеют место в виллизиевом круге, особенно в переднем его отделе. Сюда же можно отнести еще один фактор, способствующий образованию аневризмы, — наличие в области латеральных углов ветвления сосудов мозга интимальных утолщений (атеросклеротических изменений) [20]. В результате их роста уменьшается просвет сосуда, что снижает давление кровотока на весь апикальный угол, но способствует увеличению давления крови на определенную (более центральную) точку стенки апикального угла.

Таким образом, все факторы, обусловленные гемодинамическим воздействием, объясняют большую частоту формирования аневризм в переднем отделе виллизиева круга. Неклассические вариации сосудов переднего отдела артериального круга большого мозга также способствуют их образованию.

Дискутабельными являются вопросы возникновения эпилептических приступов при наличии АА, особенно гигантских. Существует несколько гипотез их возникновения. Во-первых, сдавление и инфаркт структур височной доли, которые имеют низкий порог судорожной готовности и являются эпилептогенными очагами при их повреждении. Во-вторых, минимальные аневризматические утечки крови могут способствовать возникновению эпилептического фокуса в поврежденной

зоне мозга [37]. В-третьих, кальцифицированные стенки аневризмы ведут себя подобно гамартомам и могут приводить к возникновению эпилепсии [38]. Описаны случаи эпилепсии и при неразорвавшихся аневризмах малых размеров [39].

Причины эпилептогенеза при АВМ головного мозга также до конца не установлены. Одной из причин служит очаговая ишемия ткани головного мозга, обусловленная феноменом «обкрадывания» вследствие прилегающего артериовенозного шунтирования [40]. До настоящего времени обсуждается гипотеза глиозных изменений в ткани мозга, окружающей АВМ, вследствие диапедезных кровоизлияний из расширенных капилляров [41]. Также была установлена роль вторичного эпилептогенеза при АВМ головного мозга — развитие отдаленных ипсилатеральных и даже контралатеральных эпилептических очагов. Возникновение вторичных очагов эпилептогенеза связывают с феноменом киндлинг, при котором эпилептические разряды усиливаются возбуждающими синаптическими связями с первичным очагом эпилептогенеза, находящимся вокруг АВМ. Считается, что этот механизм участвует в эпилептогенезе примерно у 20% пациентов с АВМ [42].

При разрыве АА с субарахноидальным кровоизлиянием высок риск развития ишемических осложнений, которые являются основной причиной инвалидирующих и летальных исходов. Показано, что симптоматический вазоспазм церебральных сосудов развивается в 20–40% случаев разорвавшихся АА [43]. Можно предположить, что вазоспазм сосудов головного мозга с формированием ишемических очагов может способствовать растормаживанию определенных структур антиэпилептической системы. Не только в формировании, но и в компенсации эпилептической активности головного мозга определенную роль играют гемодинамические нарушения. Диссоциация между высоким уровнем эпилептической активности и ее гемодинамическим обеспечением способствует развитию гипоксии мозга и, как следствие, прогрессированию эпилептического процесса [12].

В более ранних исследованиях установлено сходство обменных нарушений в тканях головного мозга при его гипоксии и эпилепсии. Так, показано, что при неонатальных судорогах в 50–70% случаев происходит расстройство церебрального кровообращения ишемического генеза и почти в 15% случаев — геморрагического, что позволяет считать сосудистый фактор важным звеном эпилептогенеза на фоне определенной генетической детерминированности [44].

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

Известно, что постсинаптическое торможение обусловлено действием тормозных медиаторов (ГАМК, глицин) на постсинаптический нейрон, реализуемое при связывании ГАМК с рецепторной субъединицей ГАМКА-бензодиазепин-хлориноформного комплекса (ГАМКА-рецепторный комплекс). При повышенном образовании в головном мозге эпилептогенов происходит блокирование связывания бензодиазепинов в ГАМКА-рецепторном комплексе с нарушением тормозных процессов [12]. Не исключено, что дисбаланс возбуждательных и тормозных процессов в головном мозге может быть обусловлен развитием больших и гигантских аневризм артерий, способствующих перераспределению кровотока с ишемизацией определенных церебральных структур.

Молодой возраст (младше 40 лет), тяжесть клинического состояния, высокая плотность кровоизлияния при разрыве АА, острая гидроцефалия, повторное истечение крови способствуют возникновению приступов в момент кровоизлияния, что связано с биохимической дисфункцией клеток [45].

Эпилептические приступы могут возникать также впервые после нейрохирургического лечения АА. Начало новых приступов после нейрохирургического лечения пациентов с АВМ по данным разных авторов варьирует в широком диапазоне от 5,9 до 50,0% [46]. Риск возникновения эпилептических приступов после нейрохирургического лечения разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга составляет 10,7% при клипировании и 11,1% при эндоваскулярном лечении. В случае неразорвавшихся АА риск достигает 9,2 и 6,2% соответственно [47]. В общем частота возникновения эпилептических приступов у пациентов, оперированных по поводу АА, варьирует в диапазоне от 3,0 до 42,1% [48]. У 3% пациентов существует риск возникновения немедленных приступов, т. е. возникающих в течение 24 ч после оперативного лечения. При этом у 77,5% из них приступы случаются в течение 6 ч после операции [49]. Среднее время возникновения эпилептических приступов после нейрохирургического лечения аневризм составляет около 7 мес. [50].

При эпилепсии выявляются признаки нарушения процессов клеточного обмена с развитием митохондриальной дисфункции, а также активация процессов перекисного окисления липидов и белков. В ряде исследований показано, что митохондриальная дисфункция, связанная с хроническим окислительным стрессом, играет существенную роль в процессе эпилептогенеза [51, 52].

Нейрохирургические вмешательства могут приводить к развитию ранних и поздних приступов по двум механизмам, которые тесно связаны. Один из них может быть обусловлен генерацией свободных радикалов, в основном вызванной экстравазальной утечкой компонентов крови. Повторное воздействие свободных радикалов может приводить к формированию эпилептического фокуса по типу киндлинга. Формирование свободных радикалов наблюдалось при моделировании киндлинга как *in vitro* [53], так и *in vivo* [54]. Другой механизм может быть обусловлен нарушением трансмембранного ионного баланса, вызванного ишемией и гипоксией, для которых характерно снижение запасов аденозинтрифосфата и сдвиг мембранного потенциала, контролируемого деятельностью Na-K-АТФ-азы, что может приводить к развитию спонтанных пароксизмальных разрядов.

Основные постулаты формирования очагов эпилептической активности, как было изложено выше, базируются на принципах развития спонтанной пароксизмальной деполяризации нейрональной мембраны, однако получены веские доказательства зависимости этих сдвигов от уровня кровоснабжения структур головного мозга. Причем очаги эпилептической активности начинают формироваться еще в перинатальном периоде и чаще всего детерминированы генетически. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано сходство патофизиологических нарушений, развивающихся при ишемии нервной ткани и эпилепсии [55]. При этом запускается каскад патофизиологических реакций, установленный для ишемии головного мозга [56]. Энергодефицит и возрастание продукции свободных радикалов приводят к развитию глутамат-кальциевого каскада и последовательно к нарушению работы ионного транспорта, деполяризации мембраны, возбуждению NMDA-рецепторов, отеку и гибели нейронов [56–58].

Окислительный стресс способствует прогрессированию заболеваний сосудов головного мозга и, кроме того, усиливает развитие нейрогенного воспаления, связанного с активацией глиальных клеток, в частности, астроцитов и микроглии в местах повреждения [59]. Было показано, что некоторые цитокины в стенках церебральных аневризм, особенно фактор некроза опухоли (TNF- α), активируют продукцию O_2^- и H_2O_2 при нарушении регуляции активности NADPH оксидазы [60, 61].

Свободные радикалы могут вызывать эндотелиальную дисфункцию и способствовать накоплению макрофагов в стенках церебральных сосудов, тем самым усиливая воспалительную реакцию. Известно, что инфильтрация макрофагами является отличительным признаком аневризматического повреждения сосудов головного мозга. Было показано, что при истощении макрофагов происходит снижение распространенности аневризм сосудов головного мозга у мышей [62]. Макрофаги и другие клетки воспаления секретируют различные провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы, которые способствуют ремоделированию сосудистой стенки, ее ослаблению и растяжению. Кроме того, свободные радикалы могут вызывать апоптоз и снижают синтез коллагена с ослаблением стенок артерий [63, 64].

Несмотря на то, что непосредственный контакт активированной глии с нейронами не обязательно обладает повреждающим действием, активные формы кислорода и азота, провоспалительные цитокины, вырабатываемые активированными клетками глии, способны снижать индивидуальный судорожный порог и способствуют развитию эпилептогенеза [65]. Установлено, что противосудорожные препараты, чьи механизмы действия связаны с уменьшением проницаемости ионных Na^+ -каналов, также влияют на снижение нейрогенного воспаления. Так, показано снижение экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в гиппокампе крыс с тонико-клоническими судорогами после введения одной или нескольких доз противосудорожных препаратов [66].

Антиэпилептическая система, которая контролирует развитие фокальной эпилептической активности в мозге, возникновение парциальных и генерализованных судорожных приступов, является сложной и многообразной. Эпилептическую активность способны подавлять различные образования головного мозга, в частности, хвостатые ядра, некоторые ядра таламуса, каудальное ретикулярное ядро моста, задняя часть гипоталамуса, верхние бугорки четверохолмия, кора и ядра мозжечка и некоторые другие структуры мозга [12, 67]. Эти образования имеют множественное нейромедиаторное обеспечение, что в свою очередь позволяет повысить надежность контроля эпилептической активности. Однако увеличение числа очагов, т. е. числа звеньев в эпилептической системе, повышает ее резистентность к влияниям антиэпилептической системы [12].

Таким образом, по многочисленным данным литературы достаточно четко постулируется взаимозависимость и взаимообусловленность сосудистой патологии головного мозга и различных форм эпилепсии. Установлены наиболее существенные анатомо-морфологические предпосылки формирования АА, на фоне которых также возможно развитие эпилептических приступов. Показано сходство обменных нарушений в организме и непосредственно в тканях головного мозга при церебральной ишемии и эпилепсии. В частности, это касается активации процессов перекисного окисления липидов, развития митохондриальной дисфункции, глутамат-кальциевого каскада, нарушений работы ионного транспорта, нейромем-

диаторного баланса и возникновения эндотелиальной дисфункции. Однако многие вопросы патогенеза развития симптоматической эпилепсии на фоне АА как частного случая сосудистой патологии головного мозга недостаточно изучены и дискутабельны, что требует дальнейших исследований в этой области, направленных, в первую очередь, на улучшение процессов нейропластичности и нейропротекции и повышения порога судорожной активности с целью предотвращения формирования эпилептогенного очага.

Литература

1. Schachter, S.C. Vagal nerve stimulation In the treatment of Epilepsy / S.C. Schachter. — Singapore: Blackwell Publishing Ltd., 2009. — P. 1017–1023.
2. Thomas, S. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly / S. Thomas, M.W. Rich // *Heart Fail. Clin.* — 2007. — Vol. 3, № 4. — P. 381–387.
3. Epidemiology of epilepsy in Russia / A.B. Geht [et al.] // *Zhurn. Nevrol. Psih. im. S.S. Korsakova.* — 2006. — № 1. — P. 4–9.
4. Epidemiology of vascular epilepsy in Russia / E.I. Gusev [et al.] // II Ros. Mezhdunar. Kongr. "Cerebrovaskulyarnaya patologiya i insult". — SPb., 2007. — P. 175.
5. Ryvlin, P. Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention / P. Ryvlin, A. Montavont, P. Kahane // *Curr. Opin. Neurol.* — 2006. — Vol. 19, № 2. — P. 194–199.
6. Gastaut, H. Glossary for Epilepsy / H. Gastaut. — Moscow: Medicina, 1975. — Vol. I.
7. Gulyaev, S.A. Epilepsy and cerebrovascular pathology / S.A. Gulyaev. — Vladivostok, 2001.
8. Volpe, V.V. Neurology of the newborn / V.V. Volpe. — Philadelphia: Saunders, 1995.
9. Krylova, V.V. Surgery of brain aneurysm / V.V. Krylova. — Moscow, 2011. — Vol. 1. — P. 12–41.
10. Litovchenko, T.A. Epilepsy and epileptic seizures after neurosurgical operations / T.A. Litovchenko, V.A. Florikyan // *Ukr. Vestn. Psihonevr.*, 2014. — Vol. 22, № 3. — P. 139–145.
11. Locksley, H.B. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations / H.B. Locksley // *J. Neurosurg.* — 1966. — Vol. 25. — P. 321–368.
12. Guzeva, V.I. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children / V.I. Guzeva. — Moscow, 2007.
13. Nahed, B.V. Genetics of intracranial aneurysms / B.V. Nahed // *Neurosurg.* — 2007. — Vol. 60, № 2. — P. 213–225.
14. Nixon, A.M. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease / A.M. Nixon, M. Gunel, B.E. Sumpio // *J. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112, № 6. — P. 1240–1253.
15. Sforza, D.M. Hemodynamics of Cerebral Aneurysms / D.M. Sforza, C.M. Putman, J.R. Cebra // *Ann. Fluid. Mech.* — 2009. — Vol. 41, № 1. — P. 91–107.
16. Intra-aneurysmal hemodynamics during the growth of an unruptured aneurysm: *in vitro* study using longitudinal CT angiogram database / S. Tateshima [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2007. — Vol. 28, № 4. — P. 622–627.
17. Markin, S.P. Chastota zadnej trifurkacii vnutrennej sonnoy arterii u bol'nyh cerebrovaskulyarnymi zabolevaniyami / S.P. Markin, A.B. Gorbunov // IX Vseros. s'ezd nevrologov: materialy. — Yaroslavl', 2006. — P. 439.
18. Bisaria, K.K. Anomalies of the posterior communicating artery and their potential clinical significance / K.K. Bisaria // *J. Neurosurg.* — 1984. — Vol. 60, № 3. — P. 572–576.
19. Effects of anterior communicating artery diameter on cerebral hemodynamics in internal carotid artery disease. A model study / F. Cassot [et al.] // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92, № 10. — P. 3122–3131.
20. Trushel', N.A. The role of morphological and hemodynamic factors in vascular atherogenesis of circle of Willis / N.A. Trushel', P.G. Pivchenko. — Minsk: BGMU, 2013.

21. Kurtusunov, B.T. Structural changes at vertebrobasilar system in the aging process / B.T. Kurtusunov // *Zhurn. Teoret. Pract. Med.* — 2010. — Vol. 8. — P. 140–141.
22. Lipoveckij, B.M. Localization of vascular lesions in atherosclerosis and particularly blood lipids / B.M. Lipoveckij, T.V. Vinogradova // *Ter. Arh.* — 2002. — Vol. 74, № 6. — P. 55–57.
23. Fomkina, O.A. Morphology of intracranial vertebral, basilar and posterior cerebral artery in adults of different age and sex: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.02 / O.A. Fomkina. — Volgograd, 2006.
24. Motavkin, P.A. Histophysiology of vascular mechanisms of cerebral circulation / P.A. Motavkin, V.M. Chertok. — Moscow: Medicina, 1980.
25. Structural features of polypoid cushions arteries and their importance in the regulation of regional hemodynamics / S.V. Shormanov [et al.] // *Astrahan. Med. Zhurn.* — 2007. — Vol. 2, № 2. — P. 210–211.
26. Campbell, G.J. Fenestrations in the internal elastic lamina at bifurcations of human cerebral arteries / G.J. Campbell, P. Eng, M.R. Roach // *Stroke.* — 1981. — Vol. 12, № 4. — P. 489–496.
27. Stehbins, W.E. Focal intimal proliferation in the cerebral arteries / W.E. Stehbins // *Am. J. Pathol.* — 1960. — Vol. 36. — P. 289–301.
28. Zebrino, D.D. Smoking is not a risk factor, but the stimulus endothelial vascular lesion / D.D. Zebrino // *Med. Amicus.* — 2004. — № 6. — P. 13.
29. Il'inskaya, O.P. Ageing and human vascular endothelial atherosclerosis / O.P. Il'inskaya // *Clin. Gerontolog.* — 2002. — № 5. — P. 51–54.
30. Medvedev, Yu.A. The disease of the joints muscle segments of the Willis circle—a bridgehead for the emergence of bifurcation aneurysms of the brain / Yu.A. Medvedev, Yu.M. Zabrodskaya // *Aktual'nye voprosy obshhej i patologicheskoy anatomii: sb. nauch. tr.* — SPb., 2009. — P. 23–25.
31. Trushel', N.A. Relationship or formation of intimal thickening in the field of bifurcation vascular arterial circle of the brain at various variants of its structure with the features of blood flow / N.A. Trushel', V.V. Lukyanica // *Med. Zhurn.* — 2012. — № 3. — P. 120–123.
32. Roach, M.R. The hemodynamic importance of the geometry of bifurcations in the circle of Willis (glass model studies) / M.R. Roach, S. Scott, G.G. Ferguson // *Stroke.* — 1972. — Vol. 3, № 3. — P. 255–267.
33. Sheffield, E.A. Age changes at cerebral artery bifurcations and the pathogenesis of berry aneurysms / E.A. Sheffield, R.O. Weller // *J. Neurol. Sci.* — 1980. — Vol. 46, № 3. — P. 341–352.
34. Cvibel', V.D. Ultrasound vessels research / V.D. Cvibel', D.S. Pellerito. — Moscow: Vidar, 2008.
35. Aneurysms of the anterior communicating artery and anomalies of the anterior communicating artery part of the circle of Willis / P. Bazowski [et al.] // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 1991. — Vol. 25, № 4. — P. 485–490.
36. Kasuy, H. Angeles between A1 and A2 of the anterior communicating artery cerebral artery visualized by three-dimensional computed tomographic angiography and association of anterior communicating artery aneurysms / H. Kasuy // *Neurosurgery.* — 1999. — Vol. 45, № 1. — P. 89–93.
37. Sena, J.C. Unruptured intracranial aneurysm presenting with epileptic seizure / J.C. Sena, Y. Reynier, B. Alliez // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2003. — Vol. 61, № 3A. — P. 663–667.
38. Baeesa, S.S. Unusual association of intractable temporal lobe seizures and intracranial aneurysms in an adolescent: is it a coincidence? / S.S. Baeesa // *Pediatr. Neurosurg.* — 1998. — № 28. — P. 198–203.
39. Kamali, A.W. Aneurysms and epilepsy: an increasingly recognized cause / A.W. Kamali, O.C. Cockerell, P. Butlar // *Seizure.* — 2004. — № 13. — P. 40–44.
40. Borisenko, V.V. Cerebral hemodynamics and energy metabolism in the brain shunt blood flow according to positron emission tomography: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk / V.V. Borisenko. — Moscow, 1996.
41. Simard, J.M. Cavernous angiomas: a review of 126 collected and 12 new clinical cases / J.M. Simard // *Neurosurgery.* — 1986. — Vol. 18, № 2. — P. 162–172.
42. Yeh, H.S. Secondary epileptogenesis in cerebral arteriovenous malformations / H.S. Yeh, M.D. Privitera // *Arch. Neurol.* — 1991. — Vol. 48, № 11. — P. 1122–1124.

43. Current approaches to diagnosis, prevention and treatment of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / R.R. Sidorovich [et al.] // Aktual'nye problemy neurologii i neirohir. — 2014. — № 17. — P. 200–209.
44. Lombroso, C.T. Neonatal seizures: a clinical overview / C.T. Lombroso // Brain Dev. — 1996. — Vol. 18, № 1. — P. 1–28.
45. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Risk Factors / K.S. Choi [et al.] // J. Korean Neurosurg. Soc. — 2009. — Vol. 46, № 2. — P. 93–98.
46. Korosue, K. Long-term prognosis of seizures after complete surgical resection of AVMs of the brain / K. Korosue // No Shinkei Geka J. — 1994. — № 3. — P. 10–17.
47. Incidence of ventricular shunt placement for hydrocephalus with clipping versus coiling for ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database: 2002 to 2007 / B.L. Hoh [et al.] // World Neurosurg. — 2011. — Vol. 76, № 6. — P. 548–554.
48. Manaka, S. Postoperative seizures: epidemiology, pathology, and prophylaxis / S. Manaka, B. Ishijima, Y. Mayanagi // Neurol. Med. Chir. — 2003. — Vol. 43, № 12. — P. 589–600.
49. Ishikawa, M. Postoperative convulsion on the long-term follow-up in aneurysmal surgery / M. Ishikawa, H. Handa // No Shinkei Geka J. — 1984. — Vol. 12, № 1. — P. 63–68.
50. Raper, D.M. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes / D.M. Raper // World Neurosurg. — 2013. — Vol. 79, № 5–6. — P. 682–690.
51. Chang, S.J. Mitochondrial matters of the brain: mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy / S.J. Chang, B.C. Yu // J. Bioenerg. Biomembranes. — 2010. — Vol. 42, № 6. — P. 457–459.
52. Zsurka, G. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders with epileptic phenotypes / G. Zsurka, W.S. Kunz // J. Bioenerg. Biomembranes. — 2010. — Vol. 42, № 6. — P. 443–448.
53. 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.
54. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy / M.V. Frantseva [et al.] // Neuroscience. — 2000. — Vol. 97, № 3. — P. 431–435.
55. Tessler, S. Expression of the glutamate transporters in human temporal lobe epilepsy / S. Tessler, N.S. Dunbott, R.L. Faull // Neuroscience. — 1999. — Vol. 88, № 4. — P. 1083–1091.
56. Gusev, E.I. Ishemiya golovnogo mozga [Cerebral ischemia] / E.I. Gusev, V.I. Skvorcova. — Moscow: Medicina, 2001.
57. Measured increase in intracellular Ca(2+) during stimulated release of endogenous glutamate from human cerebrocortical synaptosomes / M.Y. Vinije [et al.] // Brain Res. — 1999. — Vol. 843, № 1–2. — P. 199–201.
58. Petroff, O.A. Effects of valproate and other antiepileptic drugs on brain glutamate, glutamine and GABA in patients with refractory complex partial seizures / O.A. Petroff // Seizure. — 1999. — Vol. 8, № 2. — P. 120–127.
59. 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.
60. 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.
61. 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. — e31303.
62. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm / Y. Kanematsu [et al.] // Stroke. — 2011. — Vol. 42, № 1. — P. 173–178.
63. McCormick, M.L. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms / M.L. McCormick, D. Gavrila, N.L. Weintraub // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 461–469.
64. Smooth muscle cells isolated from thoracic aortic aneurysms exhibit increased genomic damage, but similar tendency for apoptosis / C. Acilan [et al.] // DNA Cell Biol. — 2012. — Vol. 31, № 10. — P. 1523–1534.

65. Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures / N. Ishikawa [et al.] // *Seizure*. — 2015. — Vol. 25. — P. 136–140.

66. Gómez, C.D. The anti-seizure drugs vinpocetine and carbamazepine, but not valproic acid, reduce inflammatory IL-1 β and TNF- α expression in rat hippocampus / C.D. Gómez, R.M. Buijs, M. Sitges // *J. Neurochem*. — 2014. — Vol. 130, № 6. — P. 770–779.

67. Antiepileptic system / G.N. Kryzhanovskij [et al.] // *Uspehi fiziol. nauk*. — 1992. — Vol. 23, № 3. — P. 53–77.

ANATOMO-MORPHOLOGICAL AND PATHOBIOCHEMICAL PREREQUISITES FOR THE DEVELOPMENT OF SYMPTOMATIC EPILEPSY IN CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

*Nechipurenko N.I.¹, Sidorovich R.R.¹, Trushel N.A.²,
Pashkovskaya I.D.¹, Zmachynskaya O.L.¹, Vasilevskaya L.A.¹*

¹*State Institution “Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the scientific data on anatomical and morphological, pathophysiological and pathobiochemical backgrounds for the development of epilepsy in cerebral vascular disease. The mechanisms of cerebral ischemia, arterial aneurysms and symptomatic epilepsy, similar particular links of pathogenetic structure, their anatomical and morphological, physiological and metabolic interdependence in these pathological states are discussed.

УДК 616.833 : 617.57]-001-009.7

ДИНАМИКА КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ И НЕРВОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С НЕЙРОПАТИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ В УСЛОВИЯХ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Нечипуренко Н.И., Танин А.Л., Пашковская И.Д.,
Василевская Л.А., Змачинская О.Л., Ходулев В.И.*

*государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Целью работы явилось изучение клинико- электронейромиографических, микрогемодикуляторных и биохимических нарушений у пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и нервов верхних конечностей с болевым синдромом в условиях комплексного лечения. Все пациенты были распределены в основную (n = 21) и группу сравнения (n = 11), при этом у 76% пациентов основной группы и 73% группы сравнения были выполнены различные виды оперативных вмешательств. Пациенты основной группы дополнительно к базисной терапии получали курс лазерной гемотерапии ГАМК-ергический препарат — фенибут. Ком-

плексное лечение пациентов основной группы способствовало снижению степени выраженности болевого синдрома и концентрации субстанции Р в плазме при нормализации углеводно-энергетических нарушений, улучшении про-, антиоксидантного состояния в крови, а также позитивной динамике спекл-оптических показателей кожной микрогемоциркуляции.

Введение. Травматическое повреждение периферических нервов нередко сопровождается выраженным болевым синдромом, который значительно ухудшает качество жизни и снижает социально-бытовую адаптацию пациентов. Наиболее значимым как по распространенности, так и степени социально-бытовой дизадаптации является комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) 1-го типа — рефлекторная симпатическая дистрофия (распространенность в развитых странах Запада составляет от 5,46 до 26,2 случая на 100 тыс. населения в год). Чаще всего причиной возникновения тяжелой формы КРБС 1-го типа являются переломы костей конечностей — в 1–2% случаев от всех переломов, в то время как вероятность возникновения легких форм КРБС 1-го типа достигает 30–40% от всех травм конечностей. Распространенность КРБС 2-го типа, т. е. каузалгии, составляет всего 1–2 случая на 100 тыс. человек в год — это 4% от всех переломов костей конечностей, или 2–5% от травм периферических нервов [1]. Точно оценить частоту нейропатического болевого синдрома (НБС), сопровождающего травмы периферических нервов, достаточно сложно, поскольку часто болевой синдром диагностируется в рамках другой нозологии и самостоятельно в диагноз не выносится.

Общими принципами лекарственной терапии НБС являются как можно раннее назначение противоболевых средств, индивидуальный подбор наиболее эффективных из них или комбинация нескольких препаратов. Для лечения НБС применяются антиконвульсанты, под влиянием которых снижается активность NMDA-рецепторов, блокируются потенциалзависимые натриевые каналы, тормозится афферентация болевых импульсов, снижается возбудимость в центральных нейронах; антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [2, 3]. Наряду с обезболивающими средствами применяют терапию, которая включает антиоксидантные препараты, вазодилататоры, дезагреганты, тиоктовую и гамма-линоленовую кислоты, другие метаболиты [4–6].

В настоящее время показана эффективность применения ряда физиотерапевтических средств, оказывающих ангио-, нейропротективное и анальгетическое действие, в т. ч. низкоинтенсивного лазерного излучения. В частности, внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) влияет на различные уровни регуляции и поддержания гомеостаза в организме, обладает фотоактивирующим и нормализующим действием на активность важнейших ферментов метаболизма, биосинтез белков, ДНК, РНК, регенерацию тканей, состояние иммунной системы и микрогемоциркуляцию [7, 8]. Лазерное облучение крови оказывает позитивное влияние на функциональную активность эндотелиальных структур за счет стимуляции гуанилатциклазы и NO-синтазы, которые, по-видимому, являются первичными акцепторами лазерного излучения [9].

Цель работы — изучение клинико-электронейромиографических, микрогемоциркуляторных и биохимических нарушений у пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и нервов верхних конечностей с болевым синдромом в условиях комплексного лечения.

Материалы и методы. Обследовано 32 пациента с НБС при травматическом повреждении периферических нервов верхних конечностей, распределенных в основную и группу сравнения. В основную группу пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и нервов верхних конечностей вошел 21 человек (16 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил $41,6 \pm 15,2$ года, давность патологии — 1 (1–2,5) год. Пациенты распределились следующим образом: 8 (38%) пациентов — с травмой плечевого сплетения; 13 (62%) — с травмой нервов верхних конечностей (из них 1 — с нейропатией локтевого нерва, 4 — с нейропатией локтевого и срединного нервов, 5 — с нейропатией срединного нерва, 1 — с нейропатией лучевого и срединного нервов, 2 — с нейропатией локтевого, лучевого и срединного нервов); 16 (76%) пациентов были прооперированы.

У пациентов основной группы выполнены следующие виды оперативных вмешательств: невролиз — в 8 (50%) случаях, невротизация — в 3-х (18,75%), имплантация противоболевого стимулятора — в 2-х (12,5%), аутонейропластика — в 2-х (12,5%), нейрорафия — в 1-м (6,25%) случае.

В группу сравнения вошло 11 пациентов (10 мужчин и 1 женщина), средний возраст которых составил $40,1 \pm 13,8$ года, давность патологии — 1 (1–1) год. Распределение пациентов было следующим: 6 (55%) — с травмой плечевого сплетения; 5 (45%) — с травмой нервов верхних конечностей (из них 2 — с нейропатией лучевого нерва, 1 — с нейропатией локтевого и срединного нервов, 2 — с нейропатией срединного нерва); 8 (73%) пациентов были прооперированы.

Оперативные вмешательства у пациентов группы сравнения были следующими: невролиз — в 4-х (50%) случаях, имплантация противоболевого стимулятора — в 1-м (12,5%), нейрорафия — в 2-х (25%), аутонейропластика — в 1-м (12,5%) случае.

Нормальные биохимические и функциональные показатели изучены у 22 практически здоровых добровольцев. Средний возраст доноров составил $49,4 \pm 13,3$ года. Соотношение мужчин и женщин — 7:15.

Оценка выраженности болевого синдрома у пациентов с травматическим повреждением периферических нервов проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), имеющей 10 делений.

Двигательную сферу анализировали по балльной системе Omer G.E. (1981): 0 — вялый паралич, нет признаков сокращения мышц; 1 — слабое сокращение мышц, но без движения в соответствующих суставах; 2 — отчетливое активное сокращение мышц с движениями в суставе и исключением тяжести конечности; 3 — полный диапазон в движениях с преодолением некоторого сопротивления; 4 — полный диапазон движения с преодолением полного сопротивления; 5 — полный диапазон движения против тяжести конечности с преодолением полного сопротивления.

Оценку состояния сенсорной сферы проводили по аналогичной схеме соответственно: 0 — отсутствие чувствительности в автономной зоне; 1 — возвращение некоторой степени поверхностной кожной болевой чувствительности в автономной зоне; 2 — возвращение поверхностной кожной болезненности и тактильной чувствительности в автономной зоне с гиперпатией; 3 — некоторое восстановление дискриминации двух точек внутри автономной зоны нерва, возвращение поверхностной кожной болезненности и тактильной чувствительности в автономной зоне с исчезновением гиперпатии; 4 — восстановление дискриминации двух точек 12–15 мм автономной зоны нерва, возвращение поверхностной кожной болезнен-

ности и тактильной чувствительности в автономной зоне с исчезновением гиперпатии; 5 — нормальная чувствительность, дискриминация двух точек 12–15 мм.

Всем пациентам выполнено ЭНМГ-исследование на момент поступления в стационар до лечения. Запись и анализ электронейромиограммы и электронейрограммы осуществляли с помощью компьютерной нейрофизиологической диагностической системы «Compass» фирмы «Nicolet» (США). Электрическая стимуляция исследуемых нервов осуществлялась биполярным накожным электродом. Проводили супрамаксимальную стимуляцию прямоугольными одиночными стимулами длительностью 0,1–0,5 мс и регулируемой интенсивностью напряжения от 0 до 100 мА. Время анализа составляло 50 мс при исследовании моторных волокон нервов и 20 мс — для чувствительных. Фильтры для низких частот установлены на уровне 2 и 20 Гц, для высоких — 10000 и 2000 Гц для моторной и чувствительной порции волокон соответственно.

Для регистрации потенциалов действия чувствительных волокон срединного и локтевого нервов применяли кольцевые пальцевые отводящие электроды. Электрическую стимуляцию этих нервов проводят в области лучезапястного сустава [10]. Проводили ЭНМГ-исследование моторных и чувствительных волокон нервов плечевого сплетения — срединного, локтевого, лучевого.

Исследование кровотока в кожных покровах кисти проводили с помощью диагностического аппарата «Speckle-Scan» [11]. Анализировали динамику мощности спектра S и средней частоты спектра $\langle f \rangle$ в диапазоне частот 40–1000 Гц.

Исследование биохимических нарушений у пациентов проводили на 2-е сут после поступления и по окончании лечения в стационаре. Определяли концентрацию лактата на анализаторе Biosen C_line и пирувата — методом Умбрайта [12]. Исследовали концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), в плазме крови по методике, модифицированной В.А. Костюком [13], активность супероксиддисмутазы (СОД) в цельной крови — по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина [14] и активность каталазы по методу [15]. Определяли содержание основного нейротрансмиттера боли — субстанции P в плазме крови методом иммуноферментного анализа ELISA тест-наборами фирмы «DRG».

Пациенты группы сравнения ($n = 11$) до и после оперативного лечения получали базисную терапию, которая включала следующие группы лекарственных средств: улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин), препараты альфа-липоевой кислоты (диалипон), антигипоксанта и антиоксиданты (солкосерил), препараты, улучшающие нервно-мышечную передачу (ипигрике).

Пациенты основной группы ($n = 21$) дополнительно к базисной терапии получали курс ВЛОК, который осуществляли полупроводниковым лазером «Люзар МП» с длиной волны 0,67 мкм и выходной мощностью 2,5–3 мВт. Курс лечения составлял 7–8 20-минутных процедур и начинался сразу после установления диагноза (2–3 сеанса до операции и 4–5 сеансов со 2-го дня после оперативного вмешательства). Одновременно с курсом ВЛОК пациентам основной группы назначали фенибут 250 мг по 2 таблетки 3 раза в день до и после операции до 1 мес.

При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 6.0. При нормальном распределении данных вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при этом различия между группами устанавливали с помощью t -критерия Стьюдента. При отличном от нормального

распределении результаты описывали в виде медианы (Me) и 25 и 75 процентилей, различия между группами устанавливали с помощью критериев Манна–Уитни. Сравнение наблюдений в одной группе до и после лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В клинической картине у всех пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и нервов верхних конечностей отмечались симптомы в виде слабости мышц верхних конечностей разной степени выраженности, чувствительные нарушения, болевой синдром.

Суммарная оценка тяжести двигательных нарушений у пациентов основной и контрольной групп в m. deltoideus, m. biceps brachii, m. triceps brachii, m. wrist/finger flexors, m. wrist/finger extensors на момент госпитализации представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Суммарная оценка тяжести двигательных нарушений у пациентов основной и группы сравнения

	Баллы											
	Основная группа						Группа сравнения					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
M. deltoideus	3	1	3	—	—	—	3	—	1	—	1	—
M. biceps brachii	3	—	1	2	2	—	3	—	—	—	1	—
M. triceps brachii	3	—	1	2	1	—	3	—	1	—	1	—
M. wrist/finger flexors	3	—	4	3	8	—	1	2	1	2	—	—
M. wrist/finger extensors	3	2	2	3	—	—	1	2	2	2	—	—
Итого	15	3	11	10	11	0	11	4	5	4	3	0

При оценке чувствительности у пациентов основной группы были получены следующие результаты: у 6 пациентов — 0 баллов, у 14 — 1 балл, у 1 пациента — 3 балла. У пациентов группы сравнения были выявлены следующие чувствительные нарушения: у 2 человек — 0 баллов, у 9 — 1 балл.

В основной группе с помощью ЭНМГ было исследовано 15 срединных нервов, 14 — локтевых, 10 — лучевых, 8 — мышечнокожных и 8 — подмышечных нервов. В группе сравнения было проведено ЭНМГ-исследование 9 срединных, 7 — локтевых, 8 — лучевых, 6 — мышечнокожных и 6 — подмышечных нервов. У пациентов обеих групп было выражено аксональное повреждение обследованных нервов, которое характеризовалось отсутствием или значительным снижением амплитуды М-ответов и некоторым снижением скорости проведения импульса (СПИ). Блоков проведения не зарегистрировано. ЭНМГ-данные, полученные у пациентов с травматическим повреждением нервов верхних конечностей, приведены в таблице 2.

По тяжести повреждения периферических нервов эти группы статистически значимо не отличались друг от друга.

Оценка болевого синдрома до и после лечения в обеих группах приведена в таблице 3.

Таблица 2. — ЭНМГ-данные, полученные у пациентов с травматическим повреждением нервов верхних конечностей основной и группы сравнения

Периферические нервы	Основная группа		Группа сравнения	
	амплитуда М-ответа, мВ	СПИ, м/с	амплитуда М-ответа, мВ	СПИ, м/с
medianus	0,3 (0,1–0,7)	44,3 (40,1–49,5)	0,4 (0,1–0,8)	45,5 (40,3–49,5)
ulnaris	0,5 (0,2–0,8)	45,8 (43,5–48,2)	0,4 (0,1–0,8)	45,4 (42,8–48,6)
radialis	0,1 (0,0–0,2)	37,2 (33,3–41,5)	0,1 (0,0–0,3)	37,1 (33,1–40,9)
musculocutaneus	0,2 (0,0–0,4)	41,3 (39,8–42,9)	0,3 (0,1–0,5)	42,1 (40,1–43,1)
axillaris	0,2 (0,0–0,3)	36,5 (32,4–41,0)	0,3 (0,1–0,4)	36,9 (33,2–41,2)

Таблица 3. — Динамика субъективных жалоб и оценки болевого синдрома у пациентов до и после лечения в основной и группе сравнения

Шкала сравнения	Основная группа		р	Группа сравнения		р
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
ВАШ, баллы	4,5 (3,5–6)	4 (2,5–5)	0,028	2 (0–3)	2 (0–3)	>0,05
Примечание — р — статистическая значимость различий внутри группы до и после лечения (критерий Уилкоксона); n — количество наблюдений.						

При анализе динамики болевого синдрома по шкале ВАШ у пациентов основной группы после лечения выявлено достоверное уменьшение степени выраженности боли ($p = 0,028$). У пациентов группы сравнения разницы по ВАШ до и после лечения не установлено.

При исследовании микрогемодикуляторных процессов у пациентов основной группы до лечения установлено возрастание значений мощности спектра S на 27% ($p = 0,023$) и тенденция к снижению средней частоты спектра $\langle f \rangle$ спекл-оптической кривой кожной микрогемодинамики (МГД) на травмированной руке в зоне иннервации поврежденным нервом по сравнению со здоровой конечностью. У пациентов группы сравнения различия значений спекл-оптических показателей кожного кровотока на здоровой кисти и на травмированной руке, также как и в основной группе, выражались в тенденции к увеличению S с преобладанием значений в зоне иннервации поврежденным нервом без существенных изменений остальных показателей. Установленный в обеих группах паттерн спекл-оптических параметров кровотока является проявлением признаков ирритации нерва с усилением кожной МГД в иннервируемой им области. На 7–8-е сут после оперативного вмешательства и курса лазерной гемотерапии + фенибут на фоне базисной терапии установлено возрастание значений S в зоне иннервации оперированным нервом ($p = 0,047$) на фоне

снижения средней частоты спектра ($p = 0,044$) в сравнении с данными здоровой кисти, а также увеличение S ($p = 0,005$) при сопоставлении с результатами оценки кровотока в этой же зоне до операции. У пациентов группы сравнения после оперативного вмешательства и базисной терапии значительных изменений в спекл-оптическом паттерне поверхностной микрогемодикуляции не зарегистрировано. Динамика наиболее лабильного параметра — мощности спектра — проявилась тенденцией к снижению его значений после лечения в области иннервации оперированным нервом на 13% ($p > 0,05$) по сравнению с результатами, зарегистрированными на здоровой конечности.

Изученные биохимические данные пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и нервов верхних конечностей в основной и групп сравнения до и после лечения представлены в таблице 4.

Таблица 4. — Биохимические показатели в крови у пациентов обеих групп до и после лечения

Показатель	Здоровые лица, n = 22	Основная группа, n = 21		Группа сравнения, n = 11	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лактат, ммоль/л	1,1 (0,9–1,9)	1,5 (1,1–2,1)	1,5 (1,4–2,0)	1,46 (1,1–1,8)	1,5 (1,3–2,2)
Пируват, ммоль/л	0,12 (0,1–0,17)	0,1 (0,09–0,12) $p = 0,011$	0,13 (0,1–0,14)	0,08 (0,07–0,10) $p = 0,0002$	0,09 (0,07–0,12) $p = 0,035$
Лактат/ пируват	9,2 (5,6–10,9)	18,0 (11,1– 21,4) $p = 0,006$	12,7 (10,4–18,0)	20,2 (14,4–23,6) $p = 0,009$	14,6 (12,6–25,5) $p = 0,029$
ТБК-П, мкмоль/л	1,8 (1,6–2,7)	2,4 (2,1–3,2) $p = 0,004$	2,4 (2,0–2,8)	3,0 (2,2–4,8) $p = 0,0022$	2,4 (1,9–3,2) $p_1 = 0,028$
СОД, Е/мл	98,9 (87,8–111,6)	77,4 (66,2–100,8) $p = 0,02$	94,4 (85,4–106,1)	83,2 (55,0–109,9)	81,0 (57,0–98,4)
Каталаза, усл. ед./с*мл	16,2 (12,0–22,2)	64,2 (23,4– 81,6) $p = 0,002$	36,3 (18,0–43,2) $p = 0,016$ $p_1 = 0,09$	30,2 (18,0–41,4) $p = 0,018$	28,2 (18,6–32,4)
Субстанция Р, нг/мл	0,59 (0,51–0,77)	1,2 (0,38–2,02)	0,83 (0,56–1,55) $p_1 = 0,07$	0,87 (0,41–4,57)	0,57 (0,21–1,32) $p_1 = 0,05$
Примечание — p — статистическая значимость различий между группами здоровых лиц и пациентов (критерий Манна–Уитни); p_1 — между данными до и после лечения (критерий Вилкоксона).					

По исходному уровню изученные биохимические показатели в обеих группах до лечения не различались. Так, на момент госпитализации у пациентов наблюдали значительное увеличение соотношения Л/П, содержания ТБК-П на фоне статисти-

чески значимого снижения активности СОД и повышения активности каталазы относительно нормального уровня. У обследованных пациентов выявлена тенденция к возрастанию концентрации основного нейротрансмиттера боли — субстанции Р по сравнению со здоровыми добровольцами, что подтверждает умеренную выраженность болевого синдрома.

В основной группе после комплексного лечения пациентов с включением лазерной гемотерапии и фенибута установлены нормализация соотношения Л/П (12,7 (10,4–18,0)), содержания вторичных продуктов ПОЛ, значения которых статистически значимо не отличалась от данных здоровых лиц. При этом наметилась тенденция к уменьшению дисбаланса отдельных компонентов системы антиоксидантной защиты. Активность СОД практически достигла нормальных значений, а каталазная активность снизилась по сравнению с данными до лечения, оставаясь повышенной после него относительно нормы, что тем не менее можно расценить как модулирующее действие предложенного комплексного лечения на систему антиоксидантной защиты. Выявлена тенденция к снижению концентрации субстанции Р до 0,83 (0,56–1,55) нг/мл ($p_1 = 0,07$) после комплексного лечения в сопоставлении с исходными данными, что объективизирует уменьшение выраженности болевого синдрома.

В группе сравнения уровень соотношения Л/П ($p = 0,029$) по отношению к здоровым лицам показано снижение содержания ТБК-П до 2,4 (1,9–3,2) мкмоль/л ($p_1 = 0,028$) по сравнению с исходными данными, активность каталазы несколько уменьшилась. После лечения концентрация субстанции Р снизилась до 0,57 (0,21–1,32) нг/мл ($p_1 = 0,05$) по сравнению с исходными значениями.

Заключение. В клинической картине у всех пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и нервов верхних конечностей отмечались двигательные нарушения разной степени выраженности, чувствительные расстройства, умеренный болевой синдром. По данным ЭНМГ-тестирования установлено значительное аксональное повреждение всех обследованных нервов. Биохимические исследования у пациентов обеих групп до лечения выявили увеличение соотношения Л/П, возрастание интенсивности процессов ПОЛ, снижение активности СОД и дисбаланс в ферментативном звене антиоксидантной системы, что подтверждает важную роль гипоксии в патогенезе травматического повреждения периферических нервов. Установлена тенденция к возрастанию концентрации субстанции Р у пациентов обеих групп по сравнению со здоровыми добровольцами. На момент госпитализации у пациентов выявлены вазомоторные регионарные нарушения с изменением кожной МГД в зоне иннервации пораженным нервом, что характеризовалось асимметрией параметров поверхностного кровотока на поврежденной и здоровой конечностях.

Комплексное использование ВЛОК и фенибута дополнительно к оперативному лечению и базисной терапии способствует нормализации окислительно-восстановительных сдвигов, снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов с нормализацией активности СОД, уменьшению содержания субстанции Р в крови по сравнению с исходными данными, что сопряжено с уменьшением выраженности болевого синдрома. В раннем послеоперационном периоде у пациентов основной группы в кожных покровах кисти на стороне повреждения наблюдали улучшение микрогемодикуляторных процессов по оценке динамики S и $\langle f \rangle$, обусловленных вазодилататорным влиянием лазерного излучения. У пациентов группы сравнения после оперативного вмешательства и базисной терапии уста-

новлены нормализация про-, антиоксидантных показателей, снижение содержания субстанции Р, однако не выявлено улучшения окислительно-восстановительных реакций и позитивной динамики показателей кожной МГД.

Литература

1. Шабалов, В.А. Нейромодуляция — контролируемая анальгезия. Критерии длительной эффективности / В.А. Шабалов, Э.Д. Исагулян // *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2008. — № 2. — С. 18–28.
2. Данилов, А.Б. Нейропатическая боль / А.Б. Данилов, О.С. Давыдов. — М.: Боргес, 2007. — 192 с.
3. Нейропатическая боль (клиника, патофизиология, лечение) / С.А. Гордеев [и др.] // *Клин. неврология*. — 2010. — № 4. — С. 37–43.
4. Литвиненко, Л.А. Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии / Л.А. Литвиненко // *Мед. новости*. — 2009. — № 3. — С. 67–68.
5. Строчков, И.А. Патогенетическая терапия диабетической полинейропатии / И.А. Строчков // *Леч. дело*. — 2009. — № 2. — С. 40–45.
6. Ziegler, D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? / D. Ziegler // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31, suppl. 2. — P. 255–261.
7. Внутривенное лазерное облучение крови / А.В. Гейниц [и др.]. — М., 2006. — 144 с.
8. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (эксперим. и клин. аспекты) / Н.И. Нечипуренко [и др.]. — Минск, 2014. — 192 с.
9. Бриль, Г.Е. Гуанилатциклаза и NO-синтаза — возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения / Г.Е. Бриль, А.Г. Бриль // *Лазерная медицина*. — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 39–42.
10. Liveson, J.A. Laboratory reference for clinical neurophysiology / J.A. Liveson, D.M. Ma. — NY: Oxford University Press, 1992. — 528 p.
11. Дик, С.К. Лазерно-оптические методы и технические средства контроля функционального состояния биообъектов / С.К. Дик. — Минск: БГУИР, 2014. — 235 с.
12. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 920 с.
13. Костюк, В.А. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиабарбитуровой кислоты в анаэробных условиях / В.А. Костюк, А.И. Потапович // *Вопр. мед. химии*. — 1987. — № 3. — С. 115–118.
14. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // *Вопр. мед. химии*. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 88–91.
15. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк [и др.] // *Лаб. дело*. — 1988. — № 1. — С. 16–19.

DYNAMICS OF CLINICAL, METABOLIC AND FUNCTIONAL DISORDERS IN PATIENTS WITH TRAUMATIC INJURIES OF BRACHIAL PLEXUS AND UPPER EXTREMITIES NERVES AND NEUROPATHIC PAIN IN A COMPLEX THERAPY

*Nechipurenko N.I., Tanin A.L., Pashkovskaya I.D.,
Vasilevskaya L.A., Zmachynskaya O.L., Hodulev V.I.*

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

The aim of the work was to study the clinical, electroneuromyographic, microhemocirculatory and biochemical disorders in patients with pain syndrome in

traumatic injuries of brachial plexus and upper extremities nerves in a complex therapy. The patients were divided into control ($n = 11$) and main ($n = 21$) groups. Various types of surgical interventions were carried out in 76% patients of the main group and in 73% patients of the control group. Patients of the main group in addition to the basic therapy received a course of laser chemotherapy and GABA-ergic drug Phenibut. Carrying out the complex treatment of patients of the main group helped to reduce the severity of pain and the concentration of substance P in plasma with the normalization of carbohydrate and energy disturbances, improving pro- antioxidant status in blood, as well as the positive dynamics of the speckle-optical parameters of the skin microhemocirculation.

УДК 616.831-005.4-005.8-02-08-092

ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕНИЯ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ НА СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Павловская Т.С.¹, Сидорович Э.К.¹, Ливенцева М.М.²,
Астапенко А.В.¹, Черняк С.В.², Дымковская М.Н.¹*

*¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь;*

*²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
"Кардиология", Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Проанализировано состояние когнитивных функций при артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от показателей центрального давления и артериальной ригидности у 110 пациентов (34 мужчины и 76 женщин; средний возраст — $55,4 \pm 8,9$ года) по данным сфигмографии. Состояние артериальной ригидности и показатели центрального давления оценивались при помощи системы SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Умеренные когнитивные нарушения установлены в 67 (60,9%) случаях. Группу сравнения составили 27 человек соответствующего пола и возраста без признаков АГ и цереброваскулярного заболевания. Установлена отрицательная связь выраженности когнитивных нарушений и показателей артериальной ригидности, выделены когнитивные функции, страдающие при повышенных показателях центрального давления.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смерти в большинстве развитых стран мира. Важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы играет повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий. Накоплены данные о более высоком прогностическом значении центрального давления (ЦД) по сравнению с периферическим, подтверждены различия между классами антигипертензивных препаратов в отношении влияния на его уровень [3, 6].

При оценке риска острых цереброваскулярных событий большое значение придается ЦД и характеристикам аортальной жесткости. В настоящее время в масштабных исследованиях доказано значение артериальной ригидности (АР) как фактора риска развития кардиоваскулярных нарушений и инсульта [6, 12]. Растет интерес к исследованию параметров ЦД и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) для оценки их вклада в патогенетические механизмы сердечно-сосудистого

континуума [1]. ЦД является своего рода интегрирующим показателем состояния сосудистого русла на всем протяжении от сердца и аорты до уровня микроциркуляции и основной вклад в изменение его параметров вносит снижение эластичности артериальной стенки [3, 8]. Повышение ЦД, СРПВ и индексов прироста (индекса аугментации) являются косвенными показателями увеличения сосудистой жесткости [2]. Имеются данные, что повышение АР ассоциируется с ухудшением когнитивных функций [14]. Результаты исследований указывают на наличие обратной корреляции между показателями АР и количеством баллов, набранных пациентами при нейропсихологическом тестировании [11].

Исходя из этого, с прогностической целью и для контроля эффективности терапии большое значение имеет не только контроль артериального давления (АД) на плечевой артерии, но и определение давления в аорте [9]. Сила связи жесткости артерий с уровнем АД увеличивается по мере прогрессирования артериальной гипертензии (АГ) [12].

Цель работы — изучение состояния когнитивных функций при АГ в зависимости от показателей АР.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование включено 110 пациентов с АГ, находившихся под наблюдением в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» и ГУ РНПЦ «Кардиология». Средний возраст пациентов составил $55,4 \pm 8,9$ года. В 54 наблюдениях была диагностирована АГ I степени, в 56 — АГ II степени. Средний возраст пациентов с АГ I степени — $53,9 \pm 9,25$ года, с АГ II степени — $56,0 \pm 7,93$ года (достоверно не отличались, $p > 0,05$). Группу сравнения составили 27 человек соответствующего возраста без признаков АГ и цереброваскулярного заболевания.

Критериями включения пациентов в исследование были установленный диагноз АГ (в соответствии с рекомендациями Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2013) длительностью не менее 2 лет, возраст 40–70 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. К критериям исключения были отнесены: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, верифицированная симптоматическая АГ, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая сердечная недостаточность более IIIA по классификации Василенко–Стражеско, терминальная почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет, мерцательная аритмия и другие нарушения ритма, стенозирующий атеросклероз прецеребральных артерий, черепно-мозговая травма и заболевания центральной нервной системы не ишемического генеза.

Для выявления и оценки степени когнитивных нарушений (КН) проводили тестирование по следующим шкалам: краткой шкале оценки психического статуса (MMSE, Folstein M., 1975), KAPTE оценки нарушений когнитивных функций в ранней диагностике сосудистой деменции (инструкция МЗ РБ 085-0612), Монреальской когнитивной шкале (MoCA-тест). Выполнялась оценка отдельных показателей и суммарного балла по тестам. Пациенты с выраженными КН в данное исследование не включались.

Сфигмография (Сфг) (аппланационная тонометрия) позволяет неинвазивным методом производить оценку жесткости артериальной стенки и отраженной волны. Данная система обладает наиболее широкой доказательной базой в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий. Пульсовая волна регистрировалась высо-

коточным аппланационным тонометром (Millar®) последовательно с коротким временным промежутком на сонной и бедренной артериях. Одновременно производилась запись электрокардиограммы (ЭКГ). Скорость распространения пульсовой волны вычислялась при помощи оценки времени, затрачиваемого волной на прохождение между точками регистрации, и составляла время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации в той или иной точке регистрации. Программное обеспечение SphygmoCor CvMS обрабатывало полученную информацию.

Система SphygmoCor содержит регистрирующее устройство для записи пульса на лучевой артерии и выполняет функцию передатчика между аортой и лучевой артерией для неинвазивного определения ЦД. При анализе производной формы волны аортального давления SphygmoCor выделяет из усредненной формы волны ряд временных точек и на основании этих точек определяются другие параметры, такие как давление аугментации (ДА) и индекс аугментации (ИА).

ДА (мм рт. ст.) — это разница между давлением в первый систолический пик (P1) и давлением в перегибе (P2): $\Delta P = P2 - P1$. Степень аугментации увеличивается по мере возрастания жесткости артерий. У лиц молодого возраста часто аугментация отсутствует, т. к. пиковое давление совпадает с пиковым кровотоком.

ИА определяется как соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны и выражается в процентах.

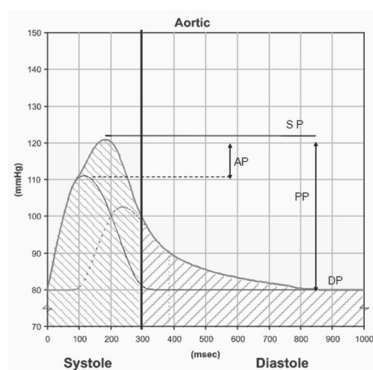
Статистическая обработка полученных данных осуществлялась непараметрическими методами с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. При статистическом анализе в случае соответствия количественных параметров признака нормальному закону распределения результаты представлялись как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). При распределении признака, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы значений и межквартильного интервала Me (25%; 75%). Статистическая значимость между группами оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни. Для определения связи между признаками и характера зависимости (прямая или обратная) вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Средняя длительность заболевания составила при АГ I степени $8,04 \pm 6,9$ года, при АГ II степени — $12,03 \pm 8,2$ года ($p < 0,01$).

В ходе исследования анализировались следующие показатели протокола сфигмограммы (рисунок): центральное систолическое (ЦСД) и диастолическое (ЦДД) давление в аорте, центральное пульсовое давление (ЦПД) в аорте, давление (ДА) и индекс аугментации (ИА) в аорте, скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ).

Результаты, полученные при СФ пациентам с АГ и в группе сравнения, представлены в таблице 1.

Из представленной таблицы видно, что имеется значимое различие значений ЦСД у пациентов группы сравнения и АГ I степени, а также у пациентов АГ I и II степени ($p = 0,015$ и $p = 0,013$ соответственно). Выявлены значимые различия пациентов группы сравнения и с АГ II степени по показателям СРПВ, ЦСД и ЦПД ($p = 0,04$; $p = 0,0039$ и $p = 0,012$ соответственно), что свидетельствует о выраженном изменении упруго-эластических свойств артерий у пациентов с АГ II степени.



центральное систолическое (SP) и диастолическое давление (DP) в аорте, центральное пульсовое давление в аорте (PP), давление аугментации (AP) — «мера энергии, теряемой сердцем из-за отраженной волны»

Рисунок — График центрального давления в аорте при аппланационной тонометрии лучевой артерии

Таблица 1. — Показатели СФ у пациентов в зависимости от степени АГ

Показатели	АГ I степень	АГ II степень	Группа сравнения
Центральное систолическое давление в аорте, мм рт. ст. ^{1, 2, 3}	132,0 (123,0; 140,0)	140,0 (123,0; 153,0)	116,0 (106,0; 122,0)
Центральное диастолическое давление в аорте, мм рт. ст.	87,0 (81,0; 93,0)	89,0 (81,0; 96,5)	81,5 (70,0; 90,0)
Центральное пульсовое давление, мм рт. ст. ³	43,0 (35,0; 51,0)	50,0 (40,0; 58,0)	35,0 (30,0; 41,0)
Давление аугментации в аорте, мм рт. ст.	14,0 (9,0; 18,0)	15,0 (12,0; 22,0)	12,0 (5,0; 15,0)
Индекс аугментации в аорте, %	32,0 (30,0; 38,0)	32,0 (25,0; 40,0)	28,0 (18,0; 36,0)
Скорость распространения пульсовой волны в аорте, м/с ³	8,15 (7,4; 8,9)	8,9 (7,85; 10,45)	7,6 (7,0; 8,5)
Примечания: 1 — ¹ — различия показателей в группе АГ I степени по отношению к группе сравнения статистически значимы (p<0,05). 2 — ² — различия показателей в группе АГ I степени в сравнении с группой АГ II степени статистически значимы (p<0,05). 3 — ³ — различия показателей в группе АГ II степени по отношению к группе сравнения статистически значимы (p<0,05).			

В настоящее время имеются различные представления о том, как связаны повышенная жесткость аорты и формирование микрососудистых повреждений головного мозга. Признается роль эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, ремоделирования крупных и мелких сосудов, а также подверженность сосудов ми-

кроциркуляторного русла значительным колебаниям давления мозгового кровотока с большим объемом потока крови в течение систолы и диастолы при очень низком сосудистом сопротивлении [15].

Непосредственный механизм, посредством которого ухудшение эластических свойств артериальной стенки оказывает влияние на нервную ткань, до настоящего времени окончательно не определен. Существует гипотеза, что значительное повышение АР сопряжено с аугментацией кровотока в систолу и депрессией в диастолу. Это сопровождается существенным ухудшением микроциркуляции, в т. ч. церебральной перфузии. Повышенная «пульсативность» передается на артериолярный уровень, приводя к прерывистости микроциркуляции, ухудшению кровоснабжения головного мозга и к развитию сосудистых КН. В литературе даже появился термин «pulse wave encephalopathy» — «энцефалопатия пульсовой волны» [10].

Кроме того, увеличение массы миокарда левого желудочка связано с повышением жесткости крупных артерий [15]. Механизм этого явления состоит в следующем: повышение аортальной жесткости ухудшает ее демпфирующую функцию, что приводит к росту систолического, уменьшению диастолического и нарастанию пульсового АД. Увеличение СРПВ сопровождается ранним возвращением отраженной волны, накладывающейся на систолическую кривую, с повышением ЦСД, возрастанием постнагрузки на левый желудочек, развитием его гипертрофии и диастолической дисфункции [2]. Ремоделирование и гипертрофия миокарда левого желудочка ассоциируются с более высокой частотой и выраженностью повреждений головного мозга. Опубликованы данные, что более высокая масса миокарда левого желудочка у лиц пожилого возраста в 2 раза повышает вероятность развития деменции по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда левого желудочка [15]. При повышении артериальной жесткости в плечевой артерии и в аорте возможно развитие умеренных сосудистых КН и даже при оптимальной антигипертензивной и кардиальной терапии изменение эластических свойств стенки аорты остается одним из основных маркеров риска снижения когнитивных функций [7].

На основании полученных результатов нейропсихологического тестирования пациенты нами были разделены на 2 группы: с наличием КН и без таковых. Данные Сфг и нейропсихологического тестирования приведены в таблице 2.

Полученные данные позволили сделать вывод, что КН достоверно чаще наблюдались у пациентов с АГ II степени.

Показатели ЦСД были повышены у пациентов с АГ обеих групп по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Значимой разницы этого показателя в группе с КН и без таковых не установлено.

Показатели АР были значимо выше в группе с КН в сравнении с пациентами без когнитивного снижения и группой сравнения ($p < 0,05$). Это свидетельствует о более выраженном повышении упруго-эластических свойств крупных артерий у пациентов с АГ с развитием КН на ранней стадии заболевания.

В ходе исследования стояла задача не только обнаружить наличие связи увеличенной жесткости сосудистых стенок и повышенных значений ЦАД с наличием КН, но и выяснить, какие именно когнитивные функции пострадали (таблица 3).

Таблица 2. — Показатели Сфг и нейропсихологического тестирования у пациентов с АГ

Показатели	Группы пациентов			р
	КН	без КН	сравнения	
Степень АГ (0 — здоровые; 1 — пациенты с АГ I ст.; 2 — пациенты с АГ II ст.)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0 (0; 0)	0,014 ¹
Показатели СФ				
Центральное систолическое давление, мм рт. ст.	129,0 (120,0–143,0)	133,0 (122,0–142,0)	116,0 (106,0–122,0)	0,012 ² 0,002 ³
Давление аугментации, мм рт. ст.	17,0 (9,0–21,0)	14,0 (9,0–17,0)	12,0 (5,0–15,0)	0,041 ¹ 0,046 ²
Примечания: 1 — ¹ — различия показателей в группах пациентов с наличием и отсутствием КН. 2 — ² — различия между группами пациентов с наличием КН и сравнением. 3 — ³ — различия между группами пациентов без КН и сравнением.				

Таблица 3. — Показатели нейропсихологического тестирования и ЦД у пациентов с АГ

Показатели тестов	Показатели ЦД		р
Внимание/оперативная память (КАРТА), баллы	Центральное систолическое давление		0,014
	в пределах нормальных значений	повышено	
	3 (3; 3)	3 (2; 3)	
Память 10 слов, (КАРТА), баллы Внимание/оперативная память (КАРТА), баллы Беглость речи (МоСа-тест), количество слов Отсроченное воспроизведение (МоСа-тест), количество слов Сумма баллов, МоСа-тест	Центральное пульсовое давление		
	в пределах нормальных значений	повышено	
	3 (2; 3)	2 (2; 3)	0,025
	3 (3; 3)	3 (2; 3)	0,018
	14 (12; 17)	12 (11; 15)	0,025
	4 (3; 5)	3 (2; 4)	0,015
	28 (27; 29)	26 (24; 28)	0,016
Давление аугментации в аорте			
	в пределах нормальных значений	повышено	
Отсроченное воспроизведение (МоСа-тест), количество слов	4 (4; 5)	4 (3; 5)	0,04

Окончание таблицы 3

Показатели тестов	Показатели ЦД		р
Сумма баллов, МоСа-тест	28 (27; 30)	27 (25; 29)	0,013
Сумма баллов, MMSE-тест	30 (29; 30)	29 (28; 30)	0,04
	Индекс аугментации		
	в пределах нормальных значений	повышено	
Память 10 слов (КАРТА), баллы	3 (2; 3)	2(2; 3)	0,029
Тест рисования часов (МоСа-тест), баллы	3 (3; 3)	3 (2; 3)	0,025
Сумма баллов, МоСа-тест	28 (27; 30)	27(25; 29)	0,014

Анализ результатов нейропсихологического тестирования позволил установить, что пациенты с повышенным ЦПД набирали меньше баллов в субтестах на запоминание 10 слов (КАРТА оценки нарушений когнитивных функций), внимание/оперативную память (КАРТА оценки нарушений когнитивных функций) и беглость речи (МоСа-тест: количество названных слов на заданную букву алфавита за 1 мин), уменьшалось количество баллов при выполнении задания на отсроченное воспроизведение (МоСа-тест). Сумма баллов за выполнение МоСа-теста у этой группы пациентов также была ниже, чем у лиц с нормальными значениями ЦПД.

Установлена достоверная связь повышения ЦСД и низкими показателями субтеста на внимание/оперативную память (КАРТА оценки нарушений когнитивных функций). У пациентов с повышенными значениями ДА сумма баллов за выполнение МоСа- и MMSE-тестов была меньше, страдало отсроченное воспроизведение слов МоСа-теста.

Предрасполагающим фактором развития КН служит ИА — еще один из параметров, отражающих состояние АР [4]. В нашем исследовании повышение значения ИА было значимо связано с затруднениями при выполнении теста рисования часов, запоминанием 10 слов и меньшей суммой баллов, набранных в МоСа-тесте.

ДА — изменение диаметра сосуда в ответ на колебание АД. Оно напрямую связано с СРПВ, показатель которой является «золотым стандартом» измерения АР и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ [5]. Установлена связь повышения СРПВ и увеличения гиперинтенсивности белого вещества при магнитно-резонансной томографии, что свидетельствует о микроциркуляторных нарушениях. Повышение СРПВ может служить предиктором последующего когнитивного снижения [14]. Имеется обратная зависимость между СРПВ и уровнем когнитивных функций человека. Повышенные значения СРПВ ассоциированы с когнитивным снижением, не достигавшим степени деменции, а при когнитивном скрининге пациенты хуже выполняли тесты на слухо-речевую память, отсроченное воспроизведение слов и невербальную память [15].

Определение СРПВ является простым, неинвазивным, надежным и легко воспроизводимым методом для определения жесткости сосудистой стенки [13]. В нашем исследовании при сравнении результатов нейропсихологического тестирования в группах пациентов с нормальной ($7,99 \pm 1,04$ м/с) и повышенной ($11,4 \pm 0,9$ м/с) СРПВ установлено, что во второй группе пациенты набирали меньше баллов в те-

сте рисования часов ($7,8 \pm 2,12$ по сравнению с $9,4 \pm 1,4$ в группе с нормальной скоростью, $p = 0,005$), что свидетельствовало о более значимом нарушении визуально-конструктивного праксиса у пациентов с повышенной жесткостью стенки аорты.

При корреляционном анализе результатов Сфг и нейропсихологическом тестировании нами установлена отрицательная связь ряда показателей. При исследовании внимания/оперативной памяти (КАРТА, баллы; соединение букв и цифр в заданной последовательности), имелась отрицательная связь с показателями ЦСД и ЦПД ($R = -0,25$ и $R = -0,26$; $p = 0,022$ и $p = 0,024$ соответственно). Выявлена обратная связь результатов отсроченного воспроизведения (МоСа-тест) и значений ЦСД ($R = -0,23$; $p = 0,04$) и ЦПД ($R = -0,42$; $p = 0,0001$), а также ДА ($R = -0,41$; $p = 0,0001$) и ИА ($R = -0,32$; $p = 0,005$).

Имелась отрицательная связь качества выполнения простой реакции выбора (КАРТА, баллы; выстукивание ритма обратного ритму исследователя) с ЦДД и ИА ($R = -0,24$ и $R = -0,5$; $p = 0,036$ и $p = 0,03$ соответственно). Показатели ДА были отрицательно связаны с поиском цифр на время в таблицах Шульте (КАРТА, баллы) ($R = -0,24$; $p = 0,027$) и количеством набранных баллов в тесте рисования часов ($R = -0,26$; $p = 0,024$). Наблюдалась обратная корреляция зрительно-конструктивных навыков (МоСа-тест, баллы) с показателями ЦПД ($R = -0,25$; $p = 0,03$) и ДА ($R = -0,28$; $p = 0,011$).

Заключение. Полученные данные подтверждают прогрессирование изменения упруго-эластических свойств артерий по мере усугубления степени АГ.

Повышение жесткости артерий при АГ ассоциируется с формированием КН уже на ранних этапах заболевания. Исследование выявило более выраженное нарушение в первую очередь исполнительских функций (внимания, реакции выбора, зрительно-конструктивного праксиса), что может быть обусловлено формированием хронической ишемии головного мозга на уровне микроциркуляции.

Литература

1. Бойцов, С.А. Что нового нам дает информация о жесткости стенки артерий и об отраженной пульсовой волне? / С.А. Бойцов // Рос. физиолог. журн. им. И.М. Сеченова. — 2009. — Т. 95, № 5. — С. 516–531.
2. Горбунов, В.В. Динамика показателей центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны при гипертонической болезни I стадии у мужчин / В.В. Горбунов, Е.Н. Брянцева, М.В. Губанова // Сибир. мед. обозрение. — 2015. — № 1. — С. 45–48.
3. Горбунов, В.В. Показатели центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией на фоне терапии телмисартаном / В.В. Горбунов, Е.Н. Брянцева // Сибир. мед. обозрение. — 2015. — № 1. — С. 47–51.
4. Котовская, Ю.В. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Мед. совет. — 2013. — № 9. — С. 26–33.
5. Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний: материалы XIV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 19 апр. 2007 г. / ГОУ высш. проф. образования «МГМСУ РосЗДРАВА»; под ред. А.И. Мартынова. — М.: МГМСУ, 2007. — 48 с.
6. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны как плацдарм и мишень для фармакотерапии / С.В. Недогода [и др.] // В помощь практическому врачу. — 2012. — № 1 (41). — С. 113–116.

7. Сосудистые когнитивные расстройства и артериальная ригидность при цереброваскулярной и кардиальной патологии / А.В. Фоякин [и др.] // Креативная кардиология. — 2011. — № 2. — С. 88–96.

8. Consensus document central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document / E. Agabiti-Rosei [et al.] // Hypertension. — 2007. — Vol. 50, № 1. — P. 154–160.

9. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113, № 9. — P. 1213–1225.

10. Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI / M.C.H. Feugeas [et al.] // Magn. Reson. Imaging. — 2005. — Vol. 23, № 9. — P. 929–937.

11. Kaplan, N.M. Morning surge in blood pressure / N.M. Kaplan // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 10. — P. 1347.

12. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / F.U. Mattace-Raso [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113, № 5. — P. 657–663.

13. Rabkin, S.W. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly / S.W. Rabkin // J. Alzheimers Dis. — 2012. — Vol. 32, № 3. — P. 541–549.

14. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study / A. Scuteri [et al.] // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23, № 6. — P. 1211–1216.

15. 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.

THE EFFECT OF INCREASING VASCULAR WALL STIFFNESS ON THE STATE OF COGNITIVE FUNCTIONS IN ARTERIAL HYPERTENSION

*Pavlovskaya T.S.¹, Sidorovich E.K.¹, Livenceva M.M.²,
Astapenko A.V.¹, Chernyak S.V.², Dymkovskaya M.N.¹*

*¹State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus;*

²State Institution “Republican Science & Practice Centre “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus

We analyzed the assessment of cognitive functions in arterial hypertension depending on the central pressure and arterial stiffness in 110 patients (34 men and 76 women; mean age of 55.4±8.9 years) according to sphygmography. The condition of arterial stiffness and central pressure was assessed by SphygmoCor system (AtCor Medical, Australia). Mild cognitive impairment established in 67 (60.9%) cases. The control group consisted of 27 persons of corresponding sex and age without signs of hypertension and cerebrovascular disease. We have found a negative relationship of severity of cognitive impairment and indicators of arterial stiffness. We have identified the domains of cognitive functions that worsen with increased arterial stiffness and central pressure.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ГЕРПЕТИЧЕСКИМИ ВИРУСАМИ И КЛЕЩЕВЫМ СПИРОХЕТОЗОМ

Ровбуть С.М.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье описаны новые подходы к лечению демиелинизирующих заболеваний, основываясь на клинических данных и результатах вирусологического обследования. Подходы к лечению изложены исходя из принципов доказательной медицины. В статье отражены сведения методе лечения, результатом которого является повышение эффективности базисного (патогенетического) лечения пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями.

Введение. Воспалительные демиелинизирующие заболевания (ВДЗ) ЦНС представляют собой чрезвычайно гетерогенную по клиническим проявлениям и прогнозу группу заболеваний и состояний, объединяемую по одному из основных патоморфологических признаков — первичной демиелинизации, которая развивается на фоне или вследствие воспаления. В группе ВДЗ наиболее актуальной проблемой является рассеянный склероз (РС), на долю которого приходится более 90% всех случаев ВДЗ.

Острой и одной из наименее решенных является проблема лечения и контроля его эффективности [1]. Существующие методы лечения обострений (глюкокортикостероидные препараты, цитостатики, плазмаферез) не всегда приносят ожидаемый результат: зачастую восстановление после экзacerbации является неполным и у пациента сохраняется остаточный неврологический дефицит [2]. Лекарственные средства, используемые для предупреждения прогрессирования заболевания (препараты изменяющие течение рассеянного склероза ПИТРС) направлены на предотвращение очередных обострений РС и не влияют на имеющуюся у пациента неврологическую симптоматику [3, 4]. В то же время возможности симптоматической терапии используются не в полном объеме, хотя именно этот вид терапии может привести к купированию ряда изнурительных для пациента симптомов [5–7]. В связи с этим актуальным является поиск новых методов лечения и реабилитации лиц с ВДЗ.

По данным Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии, в стране ежегодно данной патологией заболевает 280-320 человек трудоспособного возраста. Из возможных этиопатогенетических причин в последнее время рассматриваются вирусные инфекции. При этом главенствующая роль отводится герпесвирусам, которые, по мнению ряда исследователей, могут являться не только пусковым механизмом патологического процесса, но и обуславливать прогрессирование заболевания [8–11]. Имеются данные о том, что перенесенная в детстве ветрянка, этиологически связанная с герпетическим вирусом зостер, может быть фактором риска ВДЗ, и в частности РС, при активации инфекции у взрослых [12]. Аналогичная роль предполагается для герпетического вируса Эпштейна–Барр

(ВЭБ). Показано наличие высоких титров противовирусных антител у лиц ВДЗ в течение 5 лет от начала заболевания [13].

Близкая по этиопатогенезу точка зрения на процессы демиелинизации имеет место и при клещевом боррелиозе, где этиологическим фактором являются спирохеты, выделяемые от клещей. Известно, что последний протекает с клинической картиной и данными МРТ, характерными для рассеянного склероза [8, 9]. Повсеместное распространение природных очагов клещевых боррелиозов в республике существенно увеличивает значимость спирохетозной инфекции, соответствует ранее опубликованным данным о большой частоте рассеянного склероза среди сельского населения и делает необходимым проведение серологических исследований, направленных на выявление спирохетозных патогенов.

На сегодняшний день существует множество убедительных данных, свидетельствующих о том, что развитие иммуно-аллергических заболеваний происходит на фоне изменения нормальной микрофлоры кишечника. Это может иметь место, в частности, при спирохетозных интерстициальных гастроэнтеритах, протекающих с аутоиммунным компонентом, когда уменьшается защитная функция слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. При этом происходит формирование длительной стойкой сенсибилизации к перечисленным патогенам, что и приводит к развитию иммуно-аллергического процесса, сопровождающегося демиелинизацией ЦНС [8, 9, 11, 14].

Наиболее близким по сущности к заявляемому является способ лечения воспалительных демиелинизирующих заболеваний путем использования патогенетической медикаментозной терапии глюкокортикостероидами, который заключается в введении больших доз («пульс-терапия») гормонов — 1000 мг внутривенно капельно каждый день либо через день № 3–5 [8].

Однако известный способ является не достаточно эффективным, т. к. не учитывает наличие различных патогенов у пациента, которые могут влиять на течение заболевания [10, 12–14].

Цель работы — повышение эффективности лечения пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями, ассоциированными с герпетическими вирусами и клещевым спирохетозом, путем применения комплексной терапии с применением ацикловира (или его аналогов), метронидазола и цефтриаксона.

Материалы и методы. Сущность способа комплексной терапии пациентов с ВДЗ, ассоциированными с герпетическими вирусами и клещевым спирохетозным антигеном, заключается в том, что проводят патогенетическую медикаментозную терапию данных заболеваний (глюкокортикостероиды) и в течение 14–21 дня совмещают ее с терапией ацикловиром, который вводят через каждые 8 ч в дозе 10–15 мг/кг массы тела внутривенно капельно в 150–250 мл физиологического или рингерактатного раствора, метронидазолом, который вводят в дозе 500 мг внутривенно капельно в объеме 100 мл два раза в день после введения ацикловира и цефалоспорином — вводят внутривенно или внутримышечно взрослым и детям старше 12 лет по 1–2 г 1 раз/сут или 0,5–1 г каждые 12 ч, суточная доза не должна превышать 4 г.

Диагноз демиелинизирующих заболеваний выставлялся на основании данных анамнеза, нейровизуализации, неврологического осмотра, данных функциональной и лабораторной диагностик. Диагноз рассеянного склероза выставлялся согласно

критериям McDonald, 2010. Определение формы заболевания производилось по современной унифицированной классификации, выделяющей 4 варианта клинического течения РС:

- рецидивно-ремиттирующий (PPPC): характеризуется наличием периодических обострений с практически полным восстановлением или наличием минимального остаточного неврологического дефицита и отсутствием прогрессирования симптоматики в межприступный период;
- первично-прогредиентный (ППРС) — наличие неуклонного прогрессирования неврологического дефицита от дебюта заболевания при отсутствии явных обострений;
- вторично-прогредиентный (ВПРС) — неуклонное прогрессирование заболевания после периода рецидивно-ремиттирующего течения;
- прогредиентное с обострениями (ПОРС) — наличие эскалаций заболевания на фоне неуклонного нарастания неврологической симптоматики.

В группы не брались пациенты с выраженным неврологическим дефицитом (плегия, неспособность к передвижению и т. д.). Для рассеянного склероза балл по шкале EDSS не превышал 5.

Для вирусологического исследования производился забор ЦСЖ, венозной крови путем венепункции по стандартной методике в стерильную пробирку.

Выявление ДНК вируса простого герпеса 1 типа, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа проводили с использованием коммерческих наборов «ДНК-технология» в соответствии с прилагаемыми протоколами.

В качестве исследуемого материала использовали сыворотку крови, цельную кровь и ликвор. Выявление вирусной ДНК проводили в 3 этапа:

1. Выделение ДНК из проб пациентов.
2. Амплификация методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).
3. Детекция продуктов амплификации и учет результатов.

Выделение ДНК из проб пациентов

Выделение ДНК проводили с использованием комплекта реагентов «Проба-НК» («ДНК-технология») по следующей схеме.

В пробирку, содержащую лизирующий раствор, добавляли исследуемый образец. В отдельную пустую пробирку добавляли отрицательный контрольный образец. После тщательного перемешивания пробирки инкубировали при температуре 65°C в течение 15 мин. Далее добавляли реагент для преципитации и после тщательного перемешивания центрифугировали при 13000 об./мин в течение 15 мин. После удаления надосадочной жидкости добавляли первый промывочный раствор и центрифугировали при 13000 об./мин в течение 5 мин. После удаления надосадочной жидкости добавляли второй промывочный раствор и центрифугировали при 13000 об./мин в течение 5 мин. После полного удаления надосадочной жидкости осадок высушивали в течение 5 мин при 65°C. Далее к осадку добавляли буфер для растворения и инкубировали при температуре 65°C в течение 10 мин. Полученный раствор использовали для амплификации ДНК методом ПЦР.

Амплификация методом полимеразной цепной реакции

В пробирку, содержащую готовую смесь для амплификации, запечатанную парафином, вносили TAQ-полимеразу, минеральное масло и исследуемую пробу. Также готовили положительный и отрицательный контроли и 2 нормировочные пробирки.

Амплификацию проводили с горячего старта при следующих условиях:

- для амплификации ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа, а также вируса варицелла зостер смесь инкубировали при температуре 94°C в течение 1 мин. Далее следовали 5 циклов, включающих в себя денатурацию и отжиг праймеров при 94°C в течение 5 с, элонгацию при 67°C в течение 15 с. Следующие 40 циклов включали в себя отжиг праймеров при 94°C в течение 1 с, элонгацию при 67°C в течение 15 с;

- для амплификации ДНК вируса простого герпеса 1 типа смесь инкубировали при температуре 94°C в течение 1 мин. Далее проводили 5 циклов, включающих в себя денатурацию при температуре 94°C в течение 5 с, отжиг праймеров при температуре 64°C в течение 5 с и элонгацию при температуре 67°C в течение 5 с. На следующем этапе проводили 40 циклов, включающих в себя денатурацию при температуре 94°C в течение 1 с, отжиг праймеров при температуре 64°C в течение 5 с и элонгацию при температуре 67°C в течение 5 с.

Детекция продуктов амплификации и учет результатов

Детекция продуктов ПЦР-амплификации ДНК и учет результатов проводили с помощью ПЦР-детектора «Джин» согласно инструкции к прибору.

Количественное выявление IgM и IgG к вирусам простого герпеса 1 типа, Эпштейна–Барр и цитомегаловируса проводили методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов производства Virion-Serion (Германия) в соответствии с прилагаемым протоколом, который включает 3 этапа:

1. Подготовка проб.
2. Серологическая реакция.
3. Учет результатов.

В качестве исследуемого материала использовали сыворотку, полученную из цельной крови пациентов.

Подготовка проб

Исследуемые проб разводили в 1000 раз и добавляли ревматоидный фактор для связывания IgG и IgA антител, а также клеточных компонентов, которые могут сохраняться в исследуемой сыворотке и быть причиной возникновения ложноположительных результатов.

Серологическая реакция

Готовые пробы и контроли вносили в соответствующие лунки титровальных микрострипов и инкубировали при температуре 37°C в течение 60 мин во влажной камере. По истечении времени инкубации лунки промывали 4 раза промывочным буфером и вносили конъюгат во все лунки, кроме лунки для холостого значения субстрата. Далее лунки инкубировали при температуре 37°C в течение 30 мин во влажной камере. По истечении времени инкубации лунки промывали 4 раза и добавляли субстрат во все лунки, в т. ч. и в лунку для холостого значения субстрата. После инкубации с субстратом при температуре 37°C в течение 30 мин во влажной камере вносили стоп-реагент.

Учет результатов

Измеряли поглощение лунок в течение 60 мин. При длине волны 405 нм к холостому значению субстрата при эталонной длине волны в пределах 620–690 нм.

Значение оптической плотности подставляли в готовую формулу для пересчета концентрации антител в миллилитре.

При выявлении IgM антител к вирусу Эпштейна–Барр и цитомегаловирусу использовали аналогичную методику, описанную выше.

Количественное определение IgG антител к вирусам простого герпеса 1 типа, Эпштейна–Барр и цитомегаловируса исключало этап добавления ревматоидного фактора при подготовке проб и соответствовало протоколу, описанному выше.

Определение антител к спирохетозному антигену проводили с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции (НРИФ) и иммуноблоте с помощью тест-систем, разработанных и зарегистрированных в РНПЦЭМ, согласно инструкциям.

С целью апробации метода терапии обследовано 68 пациентов с различными формами ДЗ. Распределение пациентов по диагнозам представлено в таблице 1.

Таблица 1. — Распределение пациентов по диагнозам

Диагноз	Число пациентов	%
Демиелинизирующее заболевание ЦНС неуточненное	24	35,3
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	2	2,94
Рассеянный склероз:	30	44,11
рецидивно-ремиттирующий	22	73,3
вторично-прогрессирующий	5	16,6
первично-прогрессирующий	3	10,1
Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	2	2,94
Острый/подострый энцефаломиелит	7	10,3
Рассеянный энцефаломиелит	1	1,27
Хронический вирусный энцефаломиелит	2	2,94

У всех пациентов имелось либо обострение, либо острая фаза заболевания; 100% пациентов выполнялось МРТ головного или спинного мозга. По данным анализа заключений МРТ все пациенты имели демиелинизирующее заболевание ЦНС. Под демиелинизирующими заболеваниями подразумевались те пациенты, у которых по данным МРТ были найдены очаги демиелинизации в головном либо спинном мозге, но по критериям они не подходили под рассеянный склероз. Диагноз рассеянного склероза выставлялся на основании общепринятых критериев (McDonald, 2010).

Общее количество пациентов на основании полученного лечения было разделено на 2 группы. В первую вошли пациенты, у которых были определены исследуемые инфекционные патогены и которые получали патогенетическую (глюкокортикостероиды) и симптоматическую терапию (n = 35). Во вторую — с обнаруженными методом ПЦР в крови герпесвирусами и спирохетозными антигенами в их различном сочетании и получавшие наряду с патогенетической терапией (гормоны) специфическую терапию (ацикловир, цефтриаксон и метронидазол) (n = 33). Все пациенты получали терапию в течение 7 дней с момента появления новых жалоб или усиления прежних симптомов.

Клиническая характеристика пациентов первой группы

В данную группу вошли пациенты, которые получали патогенетическую (глюкокортикостероиды) и симптоматическую терапию. Все они находились в отделениях

РНПЦ неврологии и нейрохирургии с острой формой либо обострением демиелинизирующего процесса. Анализ клинической картины производился до и после лечения.

Таблица 2. — Демографические данные пациентов первой группы (n = 35)

№ пациента	Пол	Возраст	Длительность заболевания
1	муж.	25	1
2	муж.	37	19
3	жен.	23	1,2
4	жен.	40	3
5	жен.	35	4
6	жен.	27	0,2
7	жен.	36	9
8	муж.	26	9
9	жен.	45	19
10	муж.	25	1
11	муж.	37	19
12	жен.	23	1,4
13	жен.	40	2
14	жен.	35	5
15	жен.	27	0,4
16	жен.	33	8
17	муж.	22	10
18	жен.	41	18
19	муж.	24	1
20	муж.	34	15
21	жен.	25	1,1
22	жен.	42	4
23	жен.	32	4
24	жен.	22	0,6
25	жен.	33	10
26	муж.	25	11
27	жен.	44	19
28	муж.	26	1
29	муж.	26	9
30	жен.	41	15
31	муж.	24	1
32	муж.	35	9
33	муж.	38	5
34	жен.	28	6
35	муж.	43	8

Средний возраст пациентов составил $32,9 \pm 2,7$ года. Длительность заболевания — $7,14 \pm 1,323$ года.

Клинические проявления в данной группе до терапии были следующие: со стороны черепных нервов — нистагм, асимметрия оскала; со стороны пирамидной системы — изменение сухожильно-периостальных рефлексов, тонуса, парезы (умеренный парапарез у 2 пациентов, а монопарез наблюдался у 11 пациентов). Нарушения чувствительной сферы имели легкий характер. Анализ вибрационной чувствительности показал либо норму, либо легкие нарушения (гипестезию) у 65% пациентов. Выраженных нарушений глубокой чувствительности не наблюдалось. Со стороны стволово-мозжечковой системы наблюдались лишь легкие изменения: миоподпадание при выполнении координаторных проб, элементы межъядерной офтальмоплегии, неустойчивость в позе Ромберга (у 39%). У пациентов с РС балл по шкале EDSS не превышал 5.

При сравнении клинической картины до и после лечения глюкокортикостероидами наблюдается достоверное улучшение в неврологическом статусе у всех пациентов. Это проявлялось в регрессе симптоматики: уменьшении выраженности парезов (на 1–1,5 балла), координаторных и чувствительных нарушений. Так, при сравнении среднего балла по шкале EDSS, он после терапии уменьшался на $1,23 \pm 0,134$ ($p < 0,05$) у пациентов с диагнозом рассеянный склероз. У остальных пациентов (с другими диагнозами) также наблюдалось достоверное улучшение в неврологическом статусе. Эти данные полностью подтверждают необходимость назначения гормональной терапии у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями в их острой форме и при обострении.

Клиническая характеристика пациентов второй группы

В данную группу вошли пациенты с обнаруженными методом ИФА и/или ПЦР нейротропными патогенами в их различном сочетании. Всем пациентам наряду с патогенетической терапией (гормоны) проводилась специфическая терапия (ацикловир, цефтриаксон и метронидазол). Анализ клинической картины проводился также, как и в первой группе — до и после терапии.

Демографические данные и описание клинической картины до лечения глюкокортикостероидами представлены в таблице 3.

Средний возраст пациентов составил $34,8 \pm 3,15$ года. Длительность заболевания — $5,9 \pm 1,1$ года.

Клинические проявления в данной группе до терапии были сопоставимы с первой: нистагм, элементы межъядерной офтальмоплегии, асимметрия оскала. Со стороны пирамидной системы: изменение сухожильно-периостальных рефлексов, тонуса, парезы (умеренный парапарез у 4 пациентов, монопарез у 10 пациентов). Нарушения чувствительной сферы также имели легкий характер. Гипестезия была выявлена у 62% пациентов. Со стороны стволово-мозжечковой системы наблюдались легкие изменения: дисметрия/тремор при выполнении координаторных проб, неустойчивость в позе Ромберга (у 36%). У пациентов с РС балл по шкале EDSS также не превышал 5.

Таблица 3. — Демографические данные пациентов с ДЗ с нейротропными патогенами (n = 33)

№ пациента	Пол	Возраст	Длительность заболевания
1	муж.	22	1
2	муж.	27	1,1
3	жен.	22	1,2
4	жен.	29	8
5	жен.	35	1
6	жен.	25	6
7	жен.	24	8
8	муж.	27	9
9	жен.	30	0,5
10	муж.	47	3
11	муж.	22	1
12	жен.	30	5
13	жен.	52	1,5
14	жен.	46	0,3
15	жен.	27	4
16	жен.	31	2
17	муж.	46	12
18	жен.	38	10
19	муж.	43	11
20	муж.	35	9
21	жен.	50	14
22	жен.	48	12
23	жен.	39	10
24	жен.	29	8
25	жен.	33	9
26	муж.	37	4
27	жен.	35	2
28	муж.	42	8
29	муж.	44	7
30	жен.	38	5
31	муж.	36	6
32	муж.	32	8
33	муж.	29	7

При сравнении клинической картины до и после лечения глюкокортикостероидами совместно со специфической терапией, также как и в первой группе, наблюдается достоверное улучшение в неврологическом статусе у всех пациентов. При

сравнении клинической картины наблюдалось более полное восстановление неврологического дефицита по сравнению с первой группой, что проявилось в нарастании силы в конечностях (в среднем на 1,5–2 балла), лучшем выполнении координаторных проб, более полном восстановлении чувствительных нарушений. Средний балл по шкале EDSS после терапии уменьшился на $1,89 \pm 0,122$ ($p < 0,05$) у пациентов с диагнозом «рассеянный склероз», что достоверно лучше, чем у пациентов первой группы.

Заключение. Обследовано 68 пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, находившихся на лечении в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии. В анамнезе данных о вирусных заболеваниях не было.

Общее количество пациентов на основании данных ИФА и ПЦР было разделено на 2 группы. В первую вошли пациенты, у которых были определены исследуемые инфекционные патогены и которые получали патогенетическую (глюкокортикостероиды) и симптоматическую терапию ($n = 35$). Во вторую — лица с обнаруженными методом ПЦР в крови герпесвирусами и спирохетозными антигенами в их различном сочетании и получавшие наряду с патогенетической терапией (гормоны) специфическую терапию (ацикловир, цефтриаксон и метронидазол) ($n = 33$).

Сравнительный анализ неврологического статуса и демографических данных в этих двух группах показал, что достоверно значимых отличий по клинической картине, возрасту и длительности заболевания нет.

Клинические проявления в данных группах до терапии были схожие: со стороны черепных нервов это были нистагм, элементы межъядерной офтальмоплегии, асимметрия оскала; со стороны пирамидной системы — изменение сухожильно-перистальных рефлексов, тонуса, парезы (легкий либо умеренный парепарез и монопарез). Нарушения чувствительной сферы имели легкий характер. Анализ вибрационной чувствительности показал либо норму, либо легкие нарушения (гипестезию). Выраженных нарушений глубокой чувствительности не наблюдалось. Со стороны стволово-мозжечковой системы наблюдались лишь легкие изменения: мимопопадание при выполнении координаторных проб, неустойчивость в позе Ромберга (у 39%). У пациентов с РС балл по шкале EDSS не превышал 5.

При сравнении клинической картины до и после лечения глюкокортикостероидами совместно со специфической терапией, также как и в первой группе, наблюдается достоверное улучшение в неврологическом статусе у всех пациентов. При сравнении клинической картины наблюдалось более полное восстановление неврологического дефицита по сравнению с первой группой, что проявилось в нарастании силы в конечностях (в среднем на 1,5–2 балла (в первой группе — 1–1,5 балла)), лучшем выполнении координаторных проб, более полном восстановлении чувствительных нарушений. Средний балл по шкале EDSS после терапии уменьшился на $1,89 \pm 0,122$ ($p < 0,05$) ($1,23 \pm 0,134$ ($p < 0,05$) — в первой группе) у пациентов с диагнозом «рассеянный склероз», что достоверно лучше, чем у пациентов первой группы.

Учитывая полученные результаты, для повышения эффективности лечения воспалительных демиелинизирующих заболеваний, ассоциированных с герпетическими вирусами и клещевым спирохетозным антигеном, нами предложен способ комплексной терапии с сочетанным применением ацикловира или его аналогов, метронидазола и цефтриаксона для более полного восстановления неврологического дефицита, снижения рецидивов и прогрессирования.

Полученные данные указывают на целесообразность специфической терапии в зависимости от данных вирусологических и серологических исследований.

В результате прогнозируются повышение эффективности базисного (патогенетического) лечения пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями, ассоциированными с герпетическими вирусами и клещевым спирохетозным антигеном, за счет более полного восстановления неврологического дефицита, снижения рецидивов и прогрессирования методом комплексной терапии с сочетанным применением ацикловира или его аналогов, метронидазола и цефтриаксона.

Литература

1. Comi, G. Early treatment / G. Comi // *Neurol. Sci.* — 2006. — Vol. 27, suppl. 12. — P. 8–12.
2. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses / F. Sellebjerg [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2005. — Vol. 12, № 12. — P. 939–946.
3. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting / D. Karussis[et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13, № 1. — P. 61–71.
4. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis / C. Confavreux [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1430–1438.
5. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. — М.: Медицина, 2003. — 160 с.
6. Barak, Y. Cognitive fatigue in multiple sclerosis: Findings from a two-wave screening project / Y. Barak, A. Achiron // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — Vol. 245, № 1–2. — P. 73–76.
7. Botulinum toxin in patients with multiple sclerosis / C. Kabus [et al.] // *J. Neurol.* — 2006. — Vol. 253, suppl. 1. — P. 26–28.
8. Рассеянный склероз // *Избранные вопросы теории и практики* / Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. — М., 2000. — 637 с.
9. Simmons, A. Herpesvirus and multiple sclerosis / S. Simmons // *Herpes.* — 2001. — Vol. 8, № 3. — P. 60–63.
10. Positivity of cytomegalovirus antibodies predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients / R. Zivadinov [et al.] // *Neurol Res.* — 2006. — Vol. 28, № 3. — P. 262–269.
11. Fotheringham, J. Human Herpesvirus 6 and Multiple Sclerosis: Potential Mechanisms for Virus-induced Disease / J. Fotheringham, S. Jacobson // *Herpes.* — 2005. — Vol. 12, № 1. — P. 4–9.
12. Perez-Cesari, C. Frequent association of multiple sclerosis with varicella and zoster / C. Perez-Cesari, M.M. Saniger, J. Sotelo // *Acta Neurol. Scand.* — 2005. — Vol. 112, № 6. — P. 417–416.
13. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study / P. Sundstrom [et al.] // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62, № 12. — P. 2277–2282.
14. Molecular mimicry and antigen-specific T cell responses in multiple sclerosis and chronic CNS Lyme disease / R. Martin [et al.] // *J. Autoimmunol.* — 2001. — Vol. 16, № 3. — P. 187–192.

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY DEMYELINATING DISEASES ASSOCIATED WITH HERPES VIRUSES AND TICK SPIROCHETOSIS

Roubuts S.M.

*State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

The article describes a new approach to the treatment of demyelinating diseases, based on clinical data and the results of virological examination. Principles of treatment are in align with evidence-based medicine and contain information about new drugs. The article describes the information about method of treatment, which results in increased efficiency of the base (pathogenic) treatment of patients with inflammatory demyelinating diseases.

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРЕДИКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМАМИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

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

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

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

Современные исследования показывают эффективность проведения тромбозаграфии и определения уровня Д-димеров в диагностике системного нарушения процессов свертывания крови и фибринолиза, что может указать на вероятность повторного разрыва аневризмы. В свою очередь, анализ дополнительно определенных биомаркеров, таких как тромбомодулин, тканевой активатор (t-PA) и ингибито-

ры активатора плазминогена (PAI-1, PAI-2), фактор Виллебранда, эндотелин, простаглицлины (PGI-2), даст возможность предсказать появление вазоспазма и спонтанного микротромбоза в мозговых сосудах, которые приводят к отсроченной ишемии головного мозга [4–7].

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

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

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

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

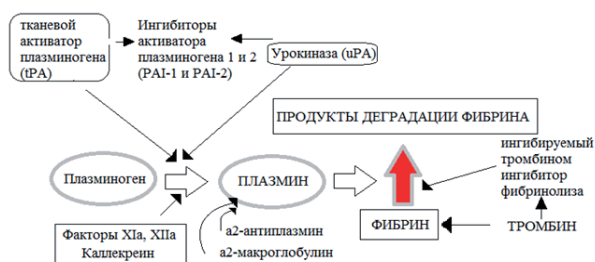


Рисунок 1. — Фибринолиз

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

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

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

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

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

Таким образом, с расширением научных исследований в физиологии и биохимии процессов вазоконстрикции и свертывания крови на основании изучения эндотелия сосудистой стенки как эндокринной железы, раскрываются дополнительные возможности в терапии пациентов с аневризмами сосудов головного мозга. Анализ результативности их лечения на сегодняшний день указывает на необходимость индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту и обращает внимание врачей-нейрохирургов не только на этап оперативного лечения, но и на предупреждение осложнений, коррелирующих с уровнем маркеров дисфункции эндотелия в крови.

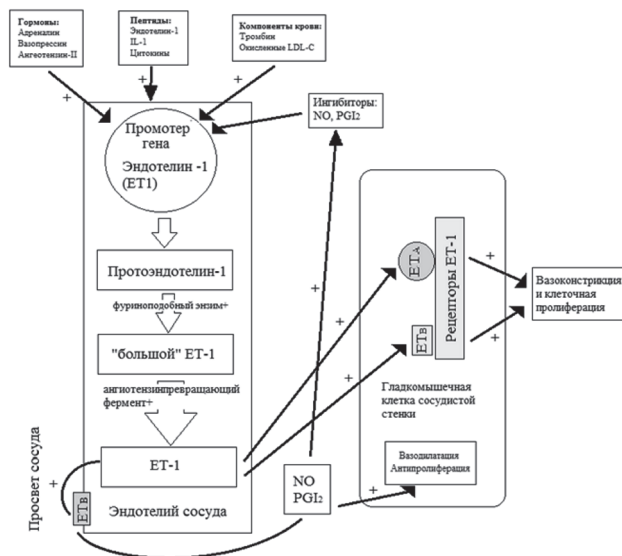


Рисунок 2. — Роль эндотелина-1 в регуляции тонуса сосудов

Литература

1. Unruptured intracranial aneurysms — risk of rupture and risks of surgical intervention // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339, № 24. — P. 1725–1733.
2. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort / A. Morita [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366, № 26. — P. 2474–2482.
3. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. Mees Dorhout [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2007. — Vol. 3 (Online). — CD000277.
4. Nielsen, V.G. Evaluation of the Contribution of Platelets to Clot Strength by Thromboelastography in Rabbits: The Role of Tissue Factor and Cytochalasin D / V.G. Nielsen, B.T. Geary, M.S. Baird // Anesthesia & Analgesia. — 2000. — Vol. 91, № 1. — P. 35–39.
5. Кудряшева, О.В. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.В. Кудряшева, Д.А. Затеищников, Б.А. Сидоренко // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 8. — С. 65–70.
6. Vaughan, D.E. PAI-1 and atherothrombosis / D.E. Vaughan // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3, № 8. — P. 1879–1883.
7. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer // Lancet. — 1992. — Vol. 340, № 8828. — P. 1111–1115.
8. Физиология человека: в 2 т. / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротко. — М.: Медицина, 1997. — Т. 1. — 448 с.; Т. 2. — 368 с.
9. Role of Cyclooxygenase-2 in Relation to Nitric Oxide and Endothelin-1 on Pathogenesis of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage in Rabbit / A. Munakata [et al.] // Transl. Stroke Res. — 2016. — Vol. 7, № 3. — P. 220–227.
10. Effect of endothelin receptor antagonists on clinically relevant outcomes after experimental subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis / K.G. Laban [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2015. — Vol. 35, № 7. — P. 1085–1089.
11. Endothelin-1 expression and alterations of cerebral microcirculation after experimental subarachnoid hemorrhage / Q. Lei [et al.] // Neuroradiology. — 2015. — Vol. 57, № 1. — P. 63–70.

12. Zimmermann, M. Endothelin in cerebral vasospasm. Clinical and experimental results / M. Zimmermann // J. Neurosurg. Sci. — 1997. — Vol. 41, № 2. — P. 139–151.
13. High-dose bosentan in the prevention and treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: an open-label feasibility study / R.G. Nogueira [et al.] // Neurocrit. Care. — 2007. — Vol. 7, № 3. — P. 194–202.
14. Suarez, J.I. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J.I. Suarez, R.W. Tarr, W.R. Selman / N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354, № 4. — P. 387–396.
15. Impact of practice change in reducing venous thromboembolism in neurocritical overweight patients: 2008–2014 / S. Samuel [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. — 2016. — Sep. 7. — [Epub ahead of print].

УДК 616.832.522 : 577.15+542.943-92,78

КОНЦЕНТРАЦИЯ НЕЙРОН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ И СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ

Рушкевич Ю.Н., Пашиковская И.Д., Лихачев С.А., Юдицкая В.М.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Изучены показатели про-, антиоксидантной системы в крови и концентрации нейрон-специфической енолазы (NSE) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС). Мы оценивали активность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), концентрации продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, (ТБК-П) и NSE у 40 пациентов и 25 здоровых добровольцев. У пациентов с БАС установлено значительное увеличение концентрации ТБК-П в крови, NSE в спинно-мозговой жидкости и снижение активности СОД и каталазы в крови. У пациентов с БАС была показана высокая диагностическая специфичность изучаемых показателей про- и антиоксидантной системы в крови (ТБК-П — 84%, СОД и каталазы — 80%) и NSE в спинно-мозговой жидкости (100%) при недостаточной диагностической чувствительности.

Введение. Боковой амиотрофический склероз (БАС) является самой распространенной формой болезни моторного нейрона — группы нейродегенеративных заболеваний, которая сопровождается гибелью центральных и периферических мотонейронов, отличается неуклонным прогрессированием и приводит к летальному исходу. По распространенности среди нейродегенеративных заболеваний болезнь моторного нейрона занимает 3-е место после болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В настоящее время является общепризнанным то, что ключевыми факторами патогенеза нейродегенеративных заболеваний является избыточная активация свободнорадикального окисления, эксайтотоксичность, неконтролируемое поступление Ca^{++} в нейрон, дисфункция митохондрий, усиление апоптоза [1, 2]. По мнению некоторых авторов, состояние окислительного стресса в центральной нервной системе может быть вызвано не только активацией окислительных процессов, но и угнетением или дефектностью антиоксидантной системы защиты [3]. Интенсификация свободнорадикального окисления сопровождается повреждением биологических мембран клеток и внутриклеточных фракций, усиливает эксайтотоксич-

ность, нарушая систему обратного захвата глутамата и блокируя ряд ферментных систем утилизации нейротрансммиттера, что образует замкнутую цепь патологических реакций в нервной системе [1].

Нейрон-специфическая эналаза (NSE) является внутриклеточным гликолитическим ферментом, локализованным в центральных и периферических нейронах [4]. Изоформы эналазы были выявлены в высоких концентрациях также в нейроэндокринных клетках и опухолях, происходящих из этих клеток. Концентрация NSE значительно повышается при повреждении нервной ткани в результате черепно-мозговой травмы или гипоксии головного мозга [5, 6].

Цель работы — изучение концентрации нейронспецифического белка — NSE — в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотке, а также про-, антиоксидантного состояния в крови у пациентов с БАС.

Материалы и методы. Всего обследовано 40 пациентов с установленным диагнозом БАС, медиана возраста которых составила 56,5 (53,0–65,0) года, из них 15 мужчин и 25 женщин, которые были госпитализированы в неврологические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2014 по 2015 гг. Диагноз БАС основывался на анализе клинико-электроэнцефалографических данных по уточненным Эль-Эскориальским критериям с алгоритмом Awaji-Shima: наличие у пациента признаков сочетанного поражения центральных и периферических мотонейронов на трех уровнях из четырех возможных (ствол мозга, шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга), а также неуклонно прогрессирующее течение заболевания, констатированное при динамическом наблюдении в течение 6 мес. [7, 8]. Медиана длительности болезни на момент включения в исследование составила 9 (7–12) мес.

Оценка функционального состояния пациентов проводилась по шкале нарушений функций при БАС (ALSFRSR — Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised). У лиц, включенных в исследование, неврологический дефицит по шкале ALSFRSR варьировался от 24 до 48 баллов.

Нормальные значения изученных биохимических показателей получены у 25 практически здоровых добровольцев (10 мужчин, 15 женщин), медиана возраста — 45 (39,2–62,3) лет. Здоровые лица и пациенты с БАС были сопоставимы по возрасту и полу. ЦСЖ была отобрана на исследование NSE у 20 пациентов с БАС и 8 пациентов с радикулопатиями.

Активность процессов ПОЛ в плазме крови определяли по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), по методике, модифицированной В.А. Костюком [9]. Активность СОД в цельной крови изучали по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина. Активность каталазы в плазме крови исследовали методом комплексообразования с солями молибдена. Концентрации NSE в сыворотке крови и ЦСЖ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA тест-наборами фирмы «DRG».

При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 6.0. Результаты описывали в виде медианы (Me) и квартилей, а различия между группами устанавливали с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований показали, что у пациентов с БАС содержание ТБК-активных продуктов достоверно было повышено ($p = 0,001$) по сравнению с группой здоровых добровольцев (рисунок).

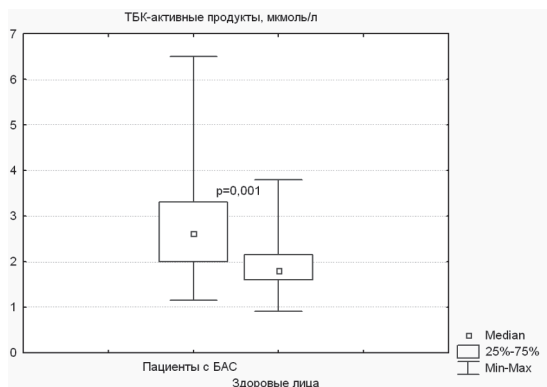


Рисунок — Содержание ТБК-активных продуктов у пациентов с БАС по сравнению с данными здоровых лиц; p — достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами

Увеличение концентрации вторичных продуктов ПОЛ сопровождалось достоверно низкой активностью изученных антиоксидантных ферментов СОД и каталазы у обследованных пациентов по сравнению с данными здоровых лиц (таблица 1).

Таблица 1. — Активности ферментов антиоксидантной защиты крови у пациентов с БАС

Показатель	Пациенты с БАС	Здоровые добровольцы	Критерий Манна–Уитни
СОД, Е/мл	79,8 (61,9–93,5)	98,8 (85,4–114,4)	$p = 0,003$
Каталаза, усл.ед/с*мл	15,6 (11,4–29,4)	22,2 (17,4–28,8)	$p = 0,038$
Примечание — p — достоверность различий по отношению к группе сравнения, n — количество человек.			

Так, при БАС активность СОД снижалась на 20% по отношению к здоровым добровольцам и составила 79,8 (61,9–93,5) Е/мл при норме 98,8 (85,4–114,4), $p = 0,003$, а активность каталазы была снижена на 30% (15,6 (11,4–29,4) усл.ед/с*мл против 22,2 (17,4–28,8), $p = 0,038$, что указывает на развитие недостаточности эндогенной антиоксидантной защиты и может приводить к не эффективной утилизации и накоплению токсических субстратов для этих ферментов — супероксидного анион-радикала, перекиси водорода. Данные изменения могут быть причиной образования более агрессивных активных форм кислорода и способствовать дальнейшим оксидативным повреждениям клеточных мембран в нервной ткани.

Анализ результатов исследования уровня NSE у пациентов с БАС показал достоверное увеличение содержания NSE в ЦСЖ ($p = 0,005$) у пациентов с БАС относительно данных здоровых лиц, в сыворотке концентрация NSE сохранялась на нормальном уровне (таблица 2).

Таблица 2. — Содержание нейроспецифических белков в сыворотке и cerebro-спинальной жидкости у пациентов с БАС

Показатель	Пациенты с БАС	Здоровые добровольцы	Критерий Манна–Уитни
NSE в сыворотке крови, нг/мл	6,36 (5,33–8,24) n = 40	5,98 (5,19–7,36) n = 16	p = 0,39
NSE в ЦСЖ, нг/мл	9,8 (7,42–14,87) n = 20	4,34 (4,1–5,22) n = 8	p = 0,005
Примечание — p — достоверность различий по сравнению с группой добровольцев, n — количество человек.			

Следовательно, у пациентов с БАС установлена активация процессов ПОЛ с недостаточностью ферментативного звена антиоксидантной защиты — достоверное снижение активности каталазы и СОД, что может являться важным диагностическим критерием повреждений нервной ткани, вызванным окислительным стрессом. Установленная высокая концентрация NSE в ЦСЖ у пациентов с БАС указывает на непосредственное вовлечение нервной ткани в патологический процесс и свидетельствует о высокой степени выраженности нейронального повреждения. Вероятно, нарушение равновесия в про-, антиоксидантной системе, сопровождаемое снижением антиокислительного потенциала, и увеличение NSE в ЦСЖ при БАС связано с повышением проницаемости клеточных мембран, в т. ч. гематоэнцефалического барьера и имеет особое значение для быстрого темпа прогрессирования нейродегенеративного заболевания.

С целью определения диагностической значимости исследуемых показателей (ТБК-П, активность СОД и каталазы, NSE), используемых для оценки выраженности дисбаланса про-, антиоксидантной системы и нейронального повреждения у пациентов с БАС, рассчитаны чувствительность и специфичность данных показателей (таблица 3).

Таблица 3. — Критерии диагностической значимости показателей про-, антиоксидантной системы крови у пациентов с БАС

Показатель	ДЧ, %	ДС, %	ДЭ, %	ПЦ+, %	ПЦ–, %
ТБК-П	46,3	84,0	55,2	90,2	32,8
СОД	50,0	80,0	57,1	88,8	33,3
Каталаза	45,0	80,0	53,3	87,8	31,3
NSE в сыворотке	48,7	58,8	51,8	73,1	33,3
NSE в ЦСЖ	50	100	100	100	44
Примечание — ДЧ, ДС, ДЭ — диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность соответственно, ПЦ+ и ПЦ– — предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов.					

В качестве пороговых были выбраны следующие значения медианы: для ТБК-П — 2,46 мкмоль/л, для активности СОД — 83,2 Е/мл, для активности ката-

лазы — 16,8 усл. ед/с·мл, для сывороточной NSE — 6,36 нг/мл, для NSE в ЦСЖ — 9,8 нг/мл, полученные в группе пациентов с БАС.

Как показано в таблице 3, все изученные показатели про-, антиоксидантной системы крови (ТБК-П, СОД и каталаза) у пациентов с БАС имели достаточно высокие значения ДС — 80% и более. Значения ПЦ⁺ данных тестов составляли 90,2; 88,8 и 87,8% соответственно, но по остальным позициям данные показатели не имели достаточной лабораторно-диагностической значимости (менее 60 %).

Показатель сывороточной NSE имел значения ДЧ 48,7%, ДС — 58,8%, т. е. по этим позициям не являлся диагностически значимым (менее 70%). Только показатель ПЦ⁺ данного теста имел значения свыше 70% (73,1%), что указывает на вероятность развития БАС у пациентов с изменением содержания NSE в сыворотке крови. Наиболее высокая ДС выявлена для теста определения концентрации NSE в ЦСЖ, который составил 100%, ДЧ вышеуказанного теста составила 50%, ДЭ определения NSE в ЦСЖ составила 100%, что указывает на высокую вероятность изменения этого показателя под влиянием патологического процесса. Высокая предсказательная ценность положительного результата (100%) данного теста свидетельствует о высокой вероятности наличия (развития) БАС у пациентов с повышенным содержанием NSE в ЦСЖ.

Следовательно, содержание изученных показателей у пациентов с БАС является высокоспецифичными тестами (ТБК-П — 84%, СОД и каталазы — 80%, NSE в ЦСЖ — 100%), но недостаточно чувствительными лабораторно-диагностическими тестами для пациентов с БАС.

Заключение. Таким образом, у пациентов с БАС установлено нарушение равновесия в про-, антиоксидантной системе крови со значимым повышением уровня вторичных продуктов ПОЛ, которые можно считать своего рода индикатором тканевого поражения, и уменьшением активности СОД и каталазы, которые не способны обеспечить про-, антиоксидантное равновесие в организме, что приводит к дальнейшему повреждению мембранных структур нервных клеток. Выявлено высокое содержание NSE в ЦСЖ у пациентов с БАС, что отражает глубину и интенсивность структурно-функциональных и деструктивных нарушений при БАС. Показано, что изученные показатели являются высокоспецифичными тестами (ТБК-П — 84%, СОД и каталазы — 80%, NSE в ЦСЖ — 100%), но недостаточно чувствительными лабораторно-диагностическими тестами для пациентов с БАС.

Литература

1. Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders / A. Reynolds [et al.] // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2007. — Vol. 82. — P. 297–325.
2. Молекулярные механизмы развития болезни двигательного нейрона / В.И. Скворцова [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2005. — Т. 102, № 4. — С. 68–76.
3. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration / J.B. Shulz [et al.] // *Eur. J. Biochem.* — 2000. — Vol. 267. — P. 4904–4911.
4. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population / M. Casmiro [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2005. — Vol. 12, № 3. — P. 369–374.
5. Bettermann, K. Clinical relevance of biomarkers for traumatic brain injury / K. Bettermann // *In: Biomarkers for Traumatic Brain Injury* / Ed.: S. Dambinova, R.L. Hayes, K.K. Wang. — London: Cambridge, 2012. — P. 1–18.
6. Anand, N. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review / N. Anand, L.G. Stead // *Cerebrovasc. Dis.* — 2005. — Vol. 20, № 4. — P. 213–219.

7. Brooks, B.R. Revised Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases of World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, El Escorial "Clinical Limits of ALS" Workshop Contributors (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis / B. R. Brooks // J. Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 124. — P. 96–107.

8. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? / T. Okita [et al.] // J. Neurol. Sci. — 2011. — Vol. 302, № 1–2. — P. 29–32.

9. Костюк, В.А. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях / В.А. Костюк, А.И. Потапович // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 3. — С. 115–118.

NEURON-SPECIFIC ENOLASE CONCENTRATION AND THE STATE OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Rushkevich Y.N., Pashkouskaya I.D., Likhachev S.A., Yuditskaya V.M.

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

It has been investigated the state of blood pro- and antioxidant system and neuron-specific enolase (NSE) concentration at patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We assessed the catalase, superoxidedismutase (SOD) activity, products reacting with thiobarbituric acid (TBA-P) and NSE concentrations of 40 patients and 25 healthy volunteers. It has been shown that patients with ALS recorded a significant increase in the concentrations of TBA-P in blood, NSE in cerebrospinal fluid and the decrease in the activity of SOD and catalase in blood. Has been shown the high diagnostic specificity of the studied parameters of blood pro- antioxidant system and NSE in cerebrospinal fluid at patients with ALS but lower diagnostic sensitivity.

УДК [616.211:616.321.2] : 616-089.844-072.1

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ БАЗАЛЬНЫХ ЛИКВОРНЫХ ФИСТУЛ

Станкевич С.К.¹, Шанько Ю.Г.¹, Смянович А.Ф.¹, Журавлев В.А.², Рубахов А.М.¹

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В последнее время все большую актуальность приобретают малоинвазивные методы эндоскопической хирургии. Основным преимуществом их является хорошая освещенность и экспозиция операционного поля, снижение интраоперационной травмы, отсутствие косметического дефекта. Нами внедрены эндоскопические методы хирургии базальной ликвореи которые успешно применяются в нейрохирургических стационарах. Приведен анализ результатов хирургического лечения базальных ликворей с применением эндоскопических методов хирургии ликворных фистул основания черепа.

Введение. Базальная (назальная или ушная) ликворея возникает в результате нарушения целостности таких барьеров, как ситовидная пластинка решетчатой кости, мозговые стенки придаточных пазух носа, спаянная с костями основания черепа твердая мозговая оболочка, которые отграничивают полость носа от субарахноидального пространства. Отмечается ежегодный неуклонный рост количество пациентов с назальной и ушной ликвореи, обусловленный различными причинами. В связи с ежегодным увеличением количества оперативных вмешательств на придаточных пазухах носа и основании черепа число случаев с послеоперационной (ятрогенной) ликвореей увеличивается с каждым годом. Назальная ликворея может быть осложнением после удаления опухолей гипофиза [11], опухолей основания черепа и придаточных пазух носа. Частота возникновения послеоперационной ликвореи во многом зависит от опыта врача-хирурга и составляет, по разным источникам, около 16% от всех ликворей [1]. Посттравматическая базальная ликворея встречается у 2–3% пациентов с черепно-мозговой травмой, у коматозных пациентов — до 6% случаев, а при переломе костей основания черепа — до 11–30 % [3, 4, 7]. Спонтанная базальная ликворея, по различным источникам, составляет от 3–4 до 20% среди всех базальных ликворей. Встречается с частотой 2–8 случая на 4 млн населения в год [9].

Продолжающаяся ликворея очень часто (10–25% случаев) приводит к развитию гнойного менингоэнцефалита, несмотря на современные методы антибактериальной терапии [2]. Также возникают и другие осложнения, такие как внутримозговые абсцессы, пневмоцефалия, атрофия головного мозга. При посттравматической базальной ликворее вероятность развития менингита доходит до 35% [6], а если ликворея продолжается более 3-х мес., то частота менингоэнцефалита возрастает до 60% [5, 7, 8]. Имеется прямая пропорциональная зависимость продолжительности истечения ликвора и частоты возникновения менингоэнцефалита: чем дольше продолжается ликворея, тем чаще возникает менингоэнцефалит. По данным различных авторов, около 10% всех менингоэнцефалитов имеют этиологическую причину — назальную или ушную ликворею [7].

Цель работы — оценка результатов хирургического лечения 64 пациентов с назальной и ушной ликворей с применением эндоскопических трансназальных и транскраниальных методов пластики ликворных фистул основания черепа.

Материалы и методы. В настоящее время в современной нейрохирургии все большую актуальность приобретают эндоскопические методы хирургического лечения базальной ликвореи. Их основными преимуществами являются минимальная инвазивность, снижение интраоперационной травмы, отсутствие косметического дефекта, хорошая экспозиция и освещенность операционного поля.

В современной литературе отсутствует единство во взглядах на методы хирургического лечения базальных ликворей и выбор оптимальной хирургической методики. Современные зарубежные научные публикации носят противоречивый характер по этой проблеме.

С 2008 г. нами внедрены эндоскопические методы хирургического закрытия ликворных фистул основания черепа различными аутоотрансплантатами с применением латексной клеевой композиции в нейрохирургических отделениях УЗ «5-я ГКБ г. Минска», которые успешно применяются в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Эндоскопические методы менее травматичные, чем стандартная краниотомия.

При выполнении таких операций источник света максимально приближен к операционному полю, что не создает тени в глубине раны. Оптическая система эндоскопа позволяет иметь обзор на 360°. Использование сменной угловой оптики позволяет контролировать все участки операционного поля. Малая травматичность операции позволяет сократить пребывания пациента в стационаре и раннему восстановлению трудоспособности.

С 2013 г. в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии вместо стандартного транскраниального микрохирургического метода пластики ликворных фистул нами разработан и внедрен транскраниальный эндоскопический метод. Его особенность — через минимальное трепанационное окно (2,0×3,0 см) вдоль основания черепа вводится тубус эндоскопа и операция выполняется при минимальной травматизации тканей и отсутствии тракции мозга. Пластика ликворной фистулы осуществлялась после тщательного гемостаза мышечным, жировым или фасциальным аутооттрансплантатами с применением синтетической латексной клеевой композиции, коллагеновой фибрин-тромбиновой губки Тахокомб®, гидрогелевого клея DuraSeal в различных сочетаниях. В послеоперационном периоде у пациентов практически отсутствует косметический дефект.

Стандартный трансназальный эндоскопический доступ имеет несколько этапов и осуществляется, как правило, через носовой ход пациента на стороне ликвореи. С целью снижения отека и кровоточивости слизистой оболочки в носовой ход вставлялась турунда, пропитанная раствором вазоконстриктора (ксилومتазолин 0,1%, нафтизин 0,1%). Если ликворная фистула находилась в клиновидной пазухе, то для выполнения пластики необходимо выполнить трепанацию ее передней стенки. При локализации ликворной фистулы в доступном для визуализации месте после выведения по люмбальному дренажу 50–80 мл ликвора выполнялась ее пластика различными методами с использованием аутоканей (жировой лоскут, костные фрагменты), клеевой композиции, фибрин-тромбиновой губки Тахокомб®.

В настоящий момент существует множество методик пластики ликворных фистул основания черепа. Каким бы способом не выполнялась пластика основная задача — это восстановление барьера между полостью черепа и полостью носа или околоносовой пазухой с наименьшим риском травматизации, развития внутричерепной инфекции и рецидива ликвореи.

При транскраниальном эндоскопическом методе ликворная фистула укрывалась послойно, герметизируя поэтапно все оболочки мозга. Для пластики использовался аутолоскут (фасциальный, жировой, мышечный) взятый с верхней трети бедра или с височной мышцы с использованием синтетического латексного клея (ЛТК ООО «ТМП» ТУ 9398-001-73356905-2011). При укрытии дефектов учитывалось возможное повышение внутричерепного давления, поэтому аутооттрансплантат должен был превышать по размерам дефект и своими краями заходить по всему периметру за границы дефекта. Сверху на края аутооттрансплантата с целью герметизации укладывались пластинки фибриноген-тромбиновой губки «Тахокомб».

При трансназальном эндоскопическом доступе при наличии ликворной фистулы в клиновидной пазухе применялся метод тампонады полости основной пазухи свободным жировым аутолоскутом с использованием синтетического латексного клея (ЛТК ООО «ТМП» ТУ 9398-001-73356905-2011), который обтурировал пазуху выполняя роль «пробки». После операции выполнялась тампонада носовых ходов мазовыми турундами.

Оперативные вмешательства выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Всем пациентам устанавливался постоянный люмбальный дренаж с целью разгрузки желудочковой системы на 5–7 сут. Пациент размещался на операционном столе в положении лежа на спине. Для выполнения транскраниального эндоскопического доступа голова разгибалась на 15–30°, для выполнения трансназального эндоскопического доступа голова сгибалась на 15–30° и фиксировалась в скобе Mayfield-Kees. Вторым этапом производился забор аутоотрансплантата (фасция, мышца, аутожировой лоскут) для выполнения пластики ликворной фистулы. Вид и размеры аутоотрансплантата зависели от размеров и локализации фистулы, определяемым по данным предоперационного обследования.

Выбор метода лечения осуществлялся с учетом локализации ликворной фистулы и ее размерами, а также индивидуальных анатомо-физиологических особенностей каждого пациента. Транскраниальный эндоскопический доступ применялся при локализации ликворной фистулы на передней или средней черепной ямке, в латеральной стенке клиновидной пазухи при повышенной ее пневмотизации. Трансназальный эндоскопический доступ применялся при наличии ликворной фистулы в клиновидной или решетчатой пазухе при наличии анатомических особенностях хирургического коридора. Когда причиной ликвореи являлось менингоэнцефалоцеле (мозговая грыжа), производилась ее облитерация.

Нами было выполнено 64 эндоскопических оперативных вмешательства при пластике ликворных фистул основания черепа различной локализации и этиологии: 38 (59,4%) — трансназальным эндоскопическим доступом, 26 (40,6%) — транскраниальным эндоскопическим доступом, из них 23 (35,9%) — у мужчин и 41 (64,1%) — у женщин.

В основном это были пациенты со спонтанной базальной ликвореей — 39 (60,1%) человек, 12 (18,8%) — с посттравматической ликвореей, послеоперационная ликворея была у 13 (20,3%) пациентов, у 3 (4,7%) пациентов — отоликворея, остальные были с назальными ликвореями. По локализации фистулы пациенты распределились следующим образом: основная пазуха — 32 (50,0%), решетчатая кость — 29 (45,3%), пирамида височной кости — 3 (4,7%). По длительности ликвореи в дооперационном периоде группы принципиально не отличались. В основном ликворея продолжалась от 1 до 12 мес. Около половины пациентов в анамнезе перенесли менингоэнцефалит (31; 48,4%).

Результаты и их обсуждение. Мы сравнивали результаты хирургического лечения пациентов с применением эндоскопических методов с группой пациентов, оперированных стандартным транскраниальным микрохирургическим методом. Группу сравнения составили 33 пациента, прооперированных с 2008 по 2014 гг. в нейрохирургических отделениях УЗ «5-я ГКБ г. Минска» и РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Оценивали наличие послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде, рецидива ликвореи, длительности послеоперационного койко-дня.

Осложнения, которые наблюдались в раннем послеоперационном периоде, представлены в таблице.

Анализируя осложнения, видно, что основное их число (75,6%) приходится на пациентов, оперированных транскраниальным микрохирургическим методом.

Таблица — Послеоперационные осложнения хирургии базальных ликворей

Осложнения	Транскраниальные	Эндоскопические	
		транскраниальные	трансназальные
Аносмия	12	11	—
Повреждение n. suprorbitalis	29	—	—
Гидроцефалия	1	—	—
Пневмоцефалия	—	—	1
Гематома	—	1	1
Другие неврологические нарушения	11	2	1

Определение отсутствия рецидива ликвореи основывалось на выполнении контрольных обследований (СКТ-цистернография, двухэнергетическая СКТ-цистернография методом цветного картирования, радиоизотопная сцинтиграфия). Рецидивы ликвореи в эндоскопической группе наблюдались в 8 (12,5%) случаях, которые были устранены повторными оперативными вмешательствами; в группе сравнения — в 3 (9%) случаях. При статистическом анализе обе группы по количеству рецидивов статистически не отличаются (непараметрический метод χ^2 , $p = 0,274$).

Средний послеоперационный койко-день после эндоскопических операций составил 10,8 койко-дня. У пациентов, оперированных обычным транскраниальным микрохирургическим методом, послеоперационный койко-день составил 14,9.

Большое значение имело правильное ведение пациента в раннем послеоперационном периоде. Соблюдение постельного режима, установка люмбального дренажа с целью поддержания внутрочерепной гипотонии, адекватная дегидратационная и антибактериальная терапия предотвращают развитие послеоперационных осложнений и рецидива ликвореи [10].

Заключение:

1. Результат хирургического лечения пациентов с базальными ликвореями в основном зависит от правильного выбора оптимального хирургического доступа, который должен подбираться индивидуально каждому пациенту в зависимости от размеров и локализации ликворной фистулы основания черепа. Доступ должен обеспечить хорошую визуализацию, возможность подхода к ликворной фистуле с минимальной тракцией мозговой ткани.

2. Предложенные нами методы эндоскопической транскраниальной и трансназальной хирургии базальных ликворных фистул основания черепа сравнимы по эффективности с традиционным транскраниальным микрохирургическим методом, но менее травматичны и сопровождаются значительным снижением длительности стационарного лечения и количества послеоперационных осложнений.

Литература

1. Kapitanov, D.N. [Endoscopic diagnosis and treatment of the cerebrospinal fluid rhinorrhea and encephalocele of the anterior skull base] / D.N. Kapitanov, A.S. Lopatin // *Ros. Rinolog.* — 1999. — № 3. — P. 30–39.
2. Konovalov, A.N. Cherepno-mozgovaya travma: klinicheskoe rukovodstvo [Clinical manual of head injury] / A.N. Konovalov, L.B. Lihтерman, A.A. Potapov. — Moscow, 1998. — T. 1. — 550 p. (in Russian).
3. Kornienko, V.N. KT-cisternografiya s amipakom [CT cisternography with amipak] / V.N. Kornienko, O.A. Saakyan // *Vopr. Neirohirurg.* — 1984. — № 6. — P. 34–42.
4. Lebedev, V.V. Neotlozhnaya neirohirurgiya: rukovodstvo dlya vrachej [Emergency neurosurgery: guide for physicians] / V.V. Lebedev, V.V. Krylov. — Moscow: Medicina, 2000. — P. 182–190, 278–281, 568.
5. Livshic, L.Ya. (Profilaktika i lechenie gnojnyh oslozhnenij perelomov osnovaniya cherepa, soprovozhdayushhihsya likvorej [Prevention and treatment of purulent complications of fractures of the skull base accompanied by liquorrhea]. *Sbornik nauchnyh rabot: ChMT i eyo oslozhneniya* [Collection of scientific works: TBI and its complications] / L.Ya. Livshic. — Leningrad, 1981. — P. 82–85.
6. Lopatin, A.S. E'ndoskopicheskaya diagnostika i lechenie nazal'noj likvorei [Endoscopic diagnosis and treatment of the cerebrospinal fluid rhinorrhea] [Electronic resourse] / A.S. Lopatin, D.N. Kapitanov // *Med. gazeta.* — 2002. — Mode of access: http://medgazeta.rusmedserv.com/2002/90/article_190.html. — Date of access: 25.07.2013.
7. Ohlopkov, V.A. Posttravmaticheskaya bazal'naya likvoreya [Posttraumatic basal liquorrhea]. *Dokazatel'naya neirohirurgiya* [Evidential neurosurgery] / V.A. Ohlopkov, A.A. Potapov. — Moscow, 2002. — P. 282–312.
8. Pedachenko, G.F. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s travmaticheskoy nazal'noj likvorej [Surgical treatment of patients with traumatic etiology of the cerebrospinal fluid rhinorrhea] / G.F. Pedachenko, A.I. Putilin // *Neurosurgery.* — 1987. — № 20. — P. 108–112.
9. Potapov, A.A. Spontannaya kranial'naya likvoreya [Spontaneous cranial liquorrhea] [Electronic resourse] / A.A. Potapov // *Med. gazeta.* — 2005. — Mode of access: http://medgazeta.rusmedserv.com/2005/67/article_1394.html. — Date of access: 25.07.2013.
10. Kuznecova, G.V. Taktika hirurgicheskogo lecheniya stojkoj nazal'noj likvorei s ispol'zovaniem infrakrasnogo lazernogo izlucheniya [Tactics of surgical treatment for persistent nasal liquorrhea using infrared laser radiation] / G.V. Kuznecova // *Vestn. Novyh Med. tehnol.* — 2008. — № 2. — P. 250–251.
11. Zhuravlev, V. Analiz rezul'tatov hirurgicheskogo lecheniya adenom gipofiza [Analysis of the results of surgical treatment of pituitary adenomas] / V. Zhuravlev // *Actual problems of neurology and neurosurgery.* — 2013. — Vol. 16. — P. 98–108.

УДК [616.714.3: 616-066.328] : 616-073.15-005.7

К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ ОПТИМАЛЬНОГО ВРЕМЕННОГО ИНТЕРВАЛА МЕЖДУ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ВНУTRISOCYDISTOY ЭМБОЛИЗАЦИЕЙ И УДАЛЕНИЕМ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Тельцов Г.В., Беззубик С.Д., Шанько Ю.Г., Капачевич С.В., Кисурин Е.В.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Эмболизация заключается в деваскуляризации сосудистой сети опухоли путем размещения в ней эмболизирующих материалов через микрокатетер, который вводится в питающий сосуд. Предоперационная эмболизация может облег-

чать хирургическое удаление опухоли вследствие сокращения интраоперационной кровопотери. В статье проанализирован опыт применения внутрисосудистой эмболизации в лечении внутричерепных опухолей.

Введение. Из-за угрозы посттрансфузионных осложнений и по социально-экономическим причинам в практику все шире внедряются стратегии, направленные на ограничение количества избыточных гемотрансфузий. В этом смысле несомненное внимание обращает на себя предоперационная внутрисосудистая эмболизация опухолей оболочечно-сосудистого ряда. Она эффективна в качестве кровесберегающего метода и приводит к снижению потребности в переливании препаратов крови. Кроме того, ее применение позволяет снизить количество геморрагических и иных послеоперационных осложнений, требующих выполнения экстренного оперативного вмешательства. Однако на сегодняшний день нерешенным вопросом остается поиск оптимального срока между выполнением предоперационной эмболизации и открытым оперативным вмешательством. Большинство исследователей отмечают «опухоль - размягчающий» (tumor-softening) эффект эмболизации, который наступает на 7–9-й дней после эндоваскулярной операции. Соответственно они полагают, что производить удаление опухоли целесообразно именно в это время. Из представленной ниже таблицы 1 видно, что только авторы первых двух исследований считают целесообразным проводить удаление опухоли в первые трое суток после эмболизации. Справедливости ради следует также отметить, что ими использовались рассасывающиеся эмболизирующие материалы (других в те годы не существовало), и они полагали, что если временной интервал между эмболизацией и резекцией образования будет увеличен, то произойдет реканализация сосудистой сети опухоли. Другие исследователи полагают, что полезный эффект от эмболизации наблюдается в более поздние сроки. Таким образом, очевидно, что единого мнения на этот счет не существует, а поиск оптимального временного интервала между эндоваскулярным и открытым оперативными вмешательствами остается серьезной задачей.

Таблица 1. — Литературные данные о временном интервале между эмболизацией сосудистой сети опухоли и последующей резекцией

Автор	Год публикации	Временной интервал (дней) от эмболизации до удаления опухоли
Djindjian et al.	1973	3
Brismar and Conqvist	1978	1–2
Ng H. [et al.]	1996	не имеет значения
Neumaier Probst E. [et al.]	1999	7
Bendszus M. [et al.]	2000	5–7
Kai Y. et al.	2002	7–9
Dowd C. [et al.]	2003	7–10
Kai Y.	2006	7
Савелло А. В.	2008	7–9

Материалы и методы. Обследованы 64 пациента с объемными образованиями внутричерепной локализации (в 91,3% случаев менингиомами) больших размеров, которым производилось удаление опухоли. Пациенты были разделены на группы, из них основную группу составили 35 пациентов, которым выполнялась предоперационная эмболизация сосудистой сети опухоли. Группа сравнения представлена 29 пациентами, которым проводилось хирургическое лечение по поводу внутричерепных новообразований, но эмболизация не выполнялась. В качестве эмболизирующего материала использовали микрочастицы ПВА (поливинил алкоголь) и клеевые композиции на основе цианоакрилатов.

Результаты и их обсуждение. Все удаленные опухоли подвергались гистологическому исследованию. Распределение оперированных пациентов по гистологическому типу новообразования приведено в таблице 2.

Гистологический тип опухоли	Всего	%
Менинготелиоматозная менингиома	37	57,8
Фиброзная менингиома	3	4,8
Переходная (смешанная) менингиома	5	7,8
Псаммоматозная менингиома	5	7,8
Ангиоматозная менингиома	5	7,8
Атипическая менингиома	5	7,8
Глиобластома	2	3,2
Кавернозная гемангиома	1	1,6
Метастаз рака почки (светлоклеточного)	1	1,6
ИТОГО	64	100

Морфологические изменения опухолей (менингиом) после предоперационной эмболизации носили однотипный характер. Степень их выраженности зависела от сроков деваскуляризации.

Через двое суток после эмболизации определялись признаки ишемии, характеризовавшиеся неравномерностью окраски и нечеткостью контуров структурных элементов опухоли. В определенных зонах вокруг эмболизированных сосудов развивались некрозы с четкими границами и признаками нарушения кровообращения в виде свежих гемморрагических очагов по периферии. Большинство сосудов паралитически расширены с признаками стаза эритроцитов, во многих картина сладж-феномена. Сосуды, содержащие эмболы, резко расширены (рисунок 1).

Наряду с указанными признаками нарушений кровообращения во всех наблюдениях независимо от сроков деваскуляризации повсеместно наблюдался отек тканей опухоли периваскулярного и перицеллюлярного характера. По границам очагов некроза, как правило, выявлялись воспалительные инфильтраты различной интенсивности и площади распространения (рисунок 2). Во всех случаях развивались дистрофические изменения в виде набухания цитоплазмы, ядер клеток.

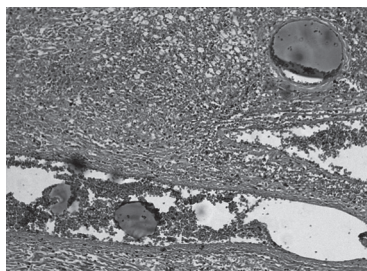


Рисунок 1. — Сосуды паралитически расширены. Картина сладж-феномена. В просвете сосудов — эмболизирующий материал (микрочастицы Bead-block)

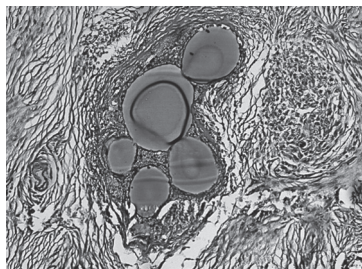


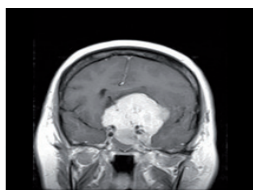
Рисунок 2. — Отек тканей опухоли периваскулярного и перицеллюлярного характера. По границам очагов некроза — воспалительные инфильтраты различной интенсивности

Через 8–9 сут после деваскуляризации значительно нарастала степень ишемических повреждений. Во многих наблюдениях выявлялось большое количество эмболов в резко расширенных просветах сосудов. Выявлялись большие поля сосудов со свободными просветами от элементов крови, набухание, разрыхление стенок сосудов, очаги выраженной воспалительной инфильтрации, выраженное набухание цитоплазмы, пикноз, кариорексис, исчезновение ядер клеток. Повсеместно выражены признаки отека. В отдельных участках в результате глубоких дегенеративных изменений нивелировались типичные структурные признаки нозологической формы опухоли.

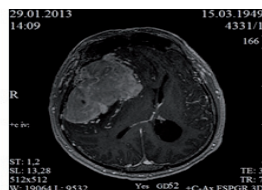
В нашем исследовании мы так же отметили, что у 4 из 35 пациентов основной группы в срок от 2 до 11 сут произошло резкое ухудшение состояния. В этих случаях потребовалось удаление опухоли в экстренном порядке. Послеоперационный период у указанных пациентов протекал с грозными осложнениями, и в трех случаях имел место летальный исход. Причиной такого течения заболевания, вероятнее всего, стало то, что трое из четырех указанных пациентов при поступлении в стационар находились в декомпенсированном состоянии, у всех имелось значительное смещение срединных структур (рисунок 3). Эмболизация же сосудистой сети опухоли вызвала асептический некроз ткани новообразования, а, следовательно, усугубила перитуморальный отек головного мозга.



а



б



в

Рисунок 3а. — Пациентка А., 58 лет, при поступлении состояние компенсированное, ухудшение на 11-е сут после эмболизации; **б** — пациентка М., 67 лет, при поступлении состояние декомпенсированное, ухудшение на 6-е сут после эмболизации; **в** — пациент Р., 64 года, при поступлении состояние декомпенсированное, ухудшение на 4-е сут после эмболизации

Заключение. Таким образом, мы считаем, что в случаях с новообразованиями больших размеров, вызывающих выраженную дислокацию и сдавление структур мозга, после выполнения внутрисосудистой эмболизации не имеет смысла ждать в течение 7–10 дней до хирургического удаления опухоли. Учитывая возможное усугубление тяжести состояния пациента, и без того находящегося в состоянии декомпенсации, целесообразно выполнять хирургическую резекцию опухоли как можно раньше, т. е. на 1–2 сут после эмболизации.

Кроме того, в настоящее время рутиной стало использование при нейрохирургических операциях ультразвукового диссектора, который позволяет резецировать опухоли даже очень плотной консистенции и, соответственно, нецелесообразно ждать «размягчения» опухоли, рискуя получить значительное ухудшение состояния пациента, которое отрицательно сказывается на исходах лечения данной патологии.

OPTIMAL TIME INTERVAL SELECTION BETWEEN PREOPERATIVE ENDOVASCULAR EMBOLIZATION AND BRAIN TUMOR RESECTION

Teltsov G.V., Bezzubik S.D., Shanko Y.G., Kapatsevich S.V., Kisurin E.V.

*State Institution “Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

Embolization involves the devascularization of a tumor’s blood supply through the placement of an embolic agent via a microcatheter into the feeding arteries. Preoperative embolization can ease complete tumor resection by diminishing intraoperative blood loss. Our experience in endovascular embolisation of intracranial tumors is analyzed in the article.

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В НЕВРОЛОГИИ

Чернуха Т.Н.¹, Лихачев С.А.¹, Гавриленко Л.Н.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Обеспечение качества медицинской помощи является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения Республики Беларусь. В настоящее время особую актуальность приобрела проблема оптимизации расходов.

Фармакоэпидемиология (ФЭП) и фармакоэкономика (ФЭК) — это относительно молодые научные дисциплины, возникшие в 60-е гг. прошлого столетия, на сегодняшний день являются эффективными инструментами для принятия управленческих решений в системе здравоохранения [14].

Появлению фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований способствовало быстрое развитие фармацевтической промышленности, резкий экспоненциальный рост количества лекарственных средств [12]. Одной из причин усиления контроля безопасности лекарственных средств был ряд случаев выявления серьезных нежелательных явлений у отдельных лекарственных средств (ЛС), наиболее трагичным примером является «талидомидовая катастрофа», когда в 50-х гг. XX в. широкое применение талидомида у беременных со снотворной и седативной целью привело к порокам развития плода в виде недоразвития конечностей в форме фокомелии, пороков развития наружного уха, глаза [25]. По решению ряда правительств был усилен фармакоконтроль, определены критерии регистрации ЛС, а в последующем создана система мониторинга безопасности ЛС [22].

Согласно наиболее распространенному определению ФЭК — это медицинская наука, определяющая возможность эффективного использования ресурсов и средств здравоохранения, интегрировавшая знания по клинической фармакологии и экономике здравоохранения [7].

ФЭП — это наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов эффективность, безопасность и особенности использования ЛС в реальных условиях на больших выборках пациентов или популяции [18]. Особенностью фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований является невозможность прямого приложения зарубежных данных к условиям отечественного здравоохранения, т. к. структура расходов в нашей стране существенно отличается от других стран: большее количество дней госпитализации, низкая стоимость работы медицинского персонала и дополнительных методов исследования. В связи с этим актуальна разработка методологических основ для выполнения фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований в Республике Беларусь [19].

Основой доказательной медицины являются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) — тип научного медицинского испытания, при котором его участники случайным образом делятся на группы, в одной из которых проводится исследуемое вмешательство, а в другой (контрольной) применяют

ся стандартные методики или плацебо [3]. Критерии включения и исключения пациентов в РКИ обеспечивают набор гомогенной группы, считается, что исследования проведенные на 500 пациентах позволяет зарегистрировать нежелательные явления с 95% вероятностью, встречающиеся с частотой 1 на 1000 случаев [21].

Вышеописанные особенности проведения РКИ не позволяют перенести результаты исследования на популяцию, т. к. в РКИ не участвуют пожилые люди, дети, беременные, не учитываются взаимодействия с другими ЛС. Поэтому актуально проведение фармакоэкономических исследований, позволяющих выполнить сравнительный анализ экономической эффективности и фармакоэпидемиологических исследований, расширяющих представления о возможных нежелательных эффектах, взаимодействиях ЛС, выявления отсроченных побочных реакций, особенностей переносимости ЛС пожилыми пациентами, имеющими хронические соматические заболевания [18].

Наибольшей степенью доказательности в медицине обладают результаты мета-анализов, которые представляют собой четко спланированный статистический анализ и обобщение имеющихся научных исследований. Информация о результатах мета-анализов, контролируемых рандомизированных исследований содержится в электронных базах данных: Medicine, Cochrane Controlled Trials Register и др.

Выделяют несколько уровней доказательности клинических рекомендаций [3, 8, 17].

Уровень А — хорошо разработанные, крупные, рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые исследования. К этому же уровню доказательности принято относить данные, полученные в результате мета-анализа нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Уровень В — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования (если статистически корректные результаты не получены из-за малого количества пациентов, включенных в исследование).

Уровень С — доказательства получены на основе данных описательных исследований: исследования случай-контроль, сравнительные исследования, корреляционные исследования, одномоментные исследования.

Уровень D — данные нерандомизированных исследований с историческим контролем более чем одного научного учреждения или полученные более чем одной научной группой.

Уровень E — мнения авторитетных специалистов, основанные на клиническом материале, описательные исследования или отчеты комитета экспертов.

Учитывая вышеперечисленные особенности рандомизированных исследований сохраняется актуальность систематического сбора данных об особенностях клинического действия ЛС в популяции.

Основными задачами ФЭП являются:

- уточнение информации об эффективности ЛС, полученной в ходе рандомизированных клинических исследований;
- выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных), определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС;
- оценка риска/частоты развития выявленных побочных эффектов в популяции;
- изучение существующих моделей использования ЛС как в медицинской практике, так и в обществе с целью разработки мероприятий по улучшению фармакотерапии;
- определение потребности в ЛС.

При исследовании потребления ЛС возможно использование следующих методов, которые в зависимости от поставленных задач могут использоваться как по отдельности, так и в комплексе [9].

Выделяют несколько видов анализа фармакоэпидемиологических данных:

- частотный анализ,
- ATC/DDD-анализ,
- VEN-анализ,
- ABC-анализ,
- DU 90%-анализ.

Частотный анализ позволяет провести исследование частоты и структуры назначения ЛС и в дальнейшем выполнить анализ фармакотерапии неврологических заболеваний. ATC/DDD-анализ отражают характер назначений, средние дозировки ЛС при лечении конкретных заболеваний нервной системы [23]. VEN-анализ, DU 90%-анализ и ABC-анализ характеризуют качество и экономические аспекты фармакотерапии [2].

Цели и объем исследования определяют выбор источников информации для ФЭП. Это могут быть медицинская документация, заполняемая врачами (амбулаторные карты, истории болезни и др.), документы бухгалтерской отчетности, данные аптечной сети и представительств фармацевтических компаний в регионе, документация о расходовании ЛС стационаров, анкетирование врачей и пациентов и другие источники, предусматриваемые при планировании исследования [10].

При частотном анализе при фармакоэпидемиологических исследованиях основными в зависимости от целей исследования являются следующие формулы [13, 24]:

А. Рассчитывается *доля пациентов, которым ЛС назначалось*:

$$\text{Доля пациентов, которым ЛС назначалось} = \frac{\text{Доля пациентов, которым ЛС назначалось}}{\text{Общее число пациентов}};$$

Б. Рассчитывается *доля ЛС в общей структуре назначений*:

$$\text{Доля ЛС в общей структуре назначений} = \frac{\text{Число курсов назначения конкретного ЛС}}{\text{Общее число назначений курсов всех ЛС}};$$

В. Рассчитывается *число врачей, назначавших конкретное ЛС*:

$$\text{Доля врачей, которые назначили ЛС} = \frac{\text{Число врачей, которые ЛС назначали}}{\text{Общее число опрошенных врачей}};$$

Начиная с 1981 г., Всемирной организацией здравоохранения была рекомендована при фармакоэпидемиологических исследованиях классификация ATC/DDD [5]. ATC (Анатомо-терапевтическая химическая классификация — Anatomical Therapeutic Chemical classification system) подразделяет ЛС на различные группы пяти уровней в зависимости от их действия на определенный анатомический орган или систему, а также от их химических фармакологических и терапевтических свойств. Первый уровень насчитывает 14 основных групп ЛС (например, раздел N — нервная система, M — костно-мышечная система и т. д.). Каждая из основных групп подразделяется на терапевтические и фармакологические группы (второй и третий уровни). Четвертый уровень представлен фармакологическими хими-

ческими подгруппами, а пятый –химической субстанцией. В рамках данной системы, каждое ЛС, содержащее одинаковые компоненты с одинаковой активностью и в определенной лекарственной форме, имеет только один уникальный АТС-код [6].

Установленная суточная доза ЛС (DDD — Defined Daily Dose) является средней поддерживающей суточной дозой ЛС, применяемой по его основному показанию у взрослых пациентов. Необходимо отметить, что DDD является технической (формальной) единицей измерения, которая рассчитывается на пациента массой тела 70 кг и не всегда соответствует рекомендуемой или назначаемой суточной дозе препарата. Она рассчитывается на основании анализа достоверных источников информации о реально используемых дозах ЛС в различных странах. DDD присваивается только для тех ЛС, которые имеют код АТС.

В настоящее время АТС/DDD — методология рекомендуется как инструмент для проведения ФЭП на различных уровнях, таких как отдельное лечебное учреждение, регион или страна в целом [4].

Достоверным источником информации о величине DDD служит специализированный сайт ВОЗ — WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (адрес сайта на 2016 г.: http://www.whocc.no/atc_ddd_index).

При применении АТС/DDD возможен расчет показателя потребления ЛС. Число установленных суточных доз ЛС — NDDD (numer of defined daily doses) — рассчитывается как отношение количества ЛС (Q) к DDD конкретного препарата. Расчет NDDD проводится по формуле:

$$NDDD = \frac{Q}{DDD},$$

где Q — доза препарата × количество таблеток (ампул) × число пациентов × дни приема.

При анализе потребления ЛС пациентами в условиях лечебного учреждения данные об использовании ЛС принято выражать в виде DDD на 100 койко-дней. Данная единица позволяет оценить лечебную деятельность стационара, представляя данные о доле пациентов, получающий тот или иной вид лекарственной терапии ежедневно [13].

VEN-анализ, ABC-анализ, DU 90%-анализ

При анализе затрат на ЛС используются взаимосвязанные VEN- и ABC-анализы, сочетающие фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические подходы.

VEN-анализ позволяет оценить правильность назначения ЛС при определенной патологии и основан на индексе жизненной необходимости. Каждому ЛС присваивается индекс жизненной важности: в группу «V» (Vital — жизненное значение) относят препараты с доказанным эффектом в достоверных клинических исследованиях. В группу «Е» (Essential — необходимые) входят препараты с доказанной эффективностью в случае, если при лечении данной патологии показания к назначению препарата относительны. К группе «N» (Non-essential — несущественные) относят препараты, если доказательства его эффективности отсутствуют или препарат противопоказан при данной патологии. Отнесение препаратов к той или иной группе в VEN-анализе обычно вытекает из решения экспертной (формулярной) комиссии об эффективности ЛС [6].

АВС-анализ (распределение лекарственных средств по степени затратности) позволяет выделить ЛС, на которые расходуется значительное количество финансовых средств. Все ЛС, применяемые при лечении конкретного заболевания, распределяются в порядке убывания от наиболее дорогостоящих к более дешевым. Группа А формируется из препаратов, на которые затрачивается 80% денежных средств. Группа В — из препаратов, на которые затрачивается 15% средств, и группа С — из препаратов, на которые затрачивается еще 5% средств. АВС-анализ позволяет установить основные проблемы, с которых нужно начинать действовать. АВС-анализ базируется на принципе Парето, который означает, что 20% усилий дают 80% результата, а остальные 80% усилий — лишь 20% результата.

АВС/VEN-анализы позволяют рассчитать процентное соотношение назначаемых групп препаратов в лечебном учреждении, регионе или стране. Совместный анализ этих двух методов фармакоэкономических исследований помогают оценить рациональное использование бюджетных средств на лекарственное обеспечение [1].

DU 90% — это анализ потребления ЛС на основе их доли в общем числе установленных суточных доз, позволяет сфокусировать внимание исследователя на лекарствах, представляющих 90% объема использования и оценивает соответствие этих лекарств актуальным рекомендациям. Считается, что 90% препаратов составляют основу назначений, а оставшиеся 10% могут включать специфические лекарства, используемые для терапии редких состояний, а также пациентов, не поддающихся стандартной терапии, или тех, у кого на фоне стандартной терапии развиваются побочные эффекты, или пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями и терапией, назначенной врачами других специальностей. При DU–90%-анализе используются показатель количества установленных суточных доз ЛС на 1000 жителей населения в день. Производится расчет доли каждого ЛС в общем NDDD в процентном соотношении. ЛС разделяются на две группы, в первую группу входят ЛС, составляющие 90% потребляемых NDDD при интересующем заболевании. Далее группа DU 90% сравнивается с существующими на момент исследования рекомендациями и протоколами интересующей патологии [20].

Важнейшим инструментом мониторинга безопасности в клинической практике является метод спонтанных сообщений. Основным преимуществом метода является возможность регистрации редких и неожиданных нежелательных реакций. Один из недостатков метода — низкая сообщаемость о выявленных побочных реакциях, обусловленная нехваткой времени у практических врачей, непониманием важности подобных сообщений [16]. Данная информация важна для выработки необходимых регуляторных мер в отношении лекарственных средств с необоснованным риском неблагоприятных исходов [11].

Согласно положениям ст. 11 Закона Республики Беларусь от 20.06.2006 № 161-З «О лекарственных средствах» (в ред. Законов Республики Беларусь от 05.08.2008 № 428-З и от 15.06.2009 № 27-З) в обязанности медицинских и фармацевтических работников входит представление информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства в порядке, определяемом Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Порядок представления информации о выявленных побочных реакциях определяется постановлением Министерства здравоохранения от 20.03.2008 № 52 (в ред. постановления от 13.11.2009 № 121) «Об утверждении инструкции о порядке предоставления информации о выявленных побочных реакци-

ях на лекарственные средства и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства» [15].

Следует сообщать о случаях, когда Вами выявлены [11, 15]:

- серьезные побочные реакции, а именно приведшие к состоянию, потребовавшему госпитализацию, которые привели к смерти пациента; к состоянию, представляющему угрозу для жизни, либо инвалидности, либо врожденному пороку развития), потребовали медицинского вмешательства для предотвращения развития вышеуказанных состояний;

- неожиданные побочные реакции: характер или тяжесть которых не согласуется с имеющейся информацией о лекарственном средстве, указанной в инструкции по медицинскому применению;

- побочные реакции, причиной которых подозревается использование некачественного лекарственного средства;

- отсутствие у лекарственного средства ожидаемого эффекта;

- развитие антибиотикорезистентности.

Форма извещения о подозреваемой побочной реакции размещена на сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» по адресу www.rceth.by. Сведения о побочных реакциях направляются в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» по электронной почте по адресу gcpl@rceth.by.

Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализы позволяют получить научно-обоснованные данные о ресурсах фармакотерапии, клинической эффективности и безопасности. Важной составляющей фармаконадзора имеет сбор информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства. В последнее десятилетие в связи с возрастающим количеством ЛС актуально создание эффективной системы пострегистрационного мониторинга побочных реакций.

Фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические исследования, проведенные в нашей республике, особенно актуальны, т. к. учитывают национальные особенности системы здравоохранения и могут быть эффективно использованы при создании и совершенствовании протоколов лечения неврологических пациентов и внесения изменений в перечень основных лекарственных средств и Республиканский формуляр Республики Беларусь.

Литература

1. Авксентьева, М.В. Экономический фактор при принятии решений о применении медицинских технологий / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев // Пробл. стандартизации в здравоохранении. — 2008. — № 3. — С. 3–8.
2. Беденков, А.В. Перспективы использования методологии ATC/DDD / А.В. Беденков // Ремедиум. — 2005. — № 3. — С. 48–52.
3. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. — М.: МедиаСфера, 2001. — 392 с.
4. Воробьев, П.А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии. (Фармакоэкономический анализ) / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, В.Б. Герасимов. — М.: Ньюдиамед, 2000. — 80 с.
5. Воробьев, П.А. ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении / П.А. Воробьев // Пробл. стандартизации в здравоохранении. — 2004. — № 3. — С. 3–5.
6. Габбасова, Л.А. Роль ATC/DDD — методологии в оптимизации практики применения антибактериальных препаратов в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения / Л.А. Габбасова, Ю.С. Шаповалова // Качественная клин. практика. — 2008. — № 2. — С. 39–46.

7. Голубев, С.А. Основы практической фармакоэкономики / С.А. Голубев. — Минск, 2004. — 244 с.
8. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. — М.: GEOTAR-MED, 2004. — 240 с.
9. ATC/DDD ; классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях / Л.Е. Зиганшина [и др.] // Качественная клин. практика. — 2004. — № 1. — С. 28–33.
10. Куликов, А.Ю. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов / А.Ю. Куликов, М.М. Литвиненко // Фармакоэкономика: теория и практика. — 2014. — Т. 2, № 2. — С. 9–15.
11. Овчинникова, Е.А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования. / Е.А. Овчинникова // Качественная клин. практика. — 2003. — № 4. — С. 88–95.
12. Основы доказательной медицины: учеб. пособие / Под общ. ред. Р.Г. Оганова. — М.: Силиция-Полиграф, 2010. — 136 с.
13. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: учеб.-метод. пособие / И.Н. Кожанова [и др.]. — Минск: БелМАПО, 2006. — 38 с.
14. Рачина, С.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Ю.А. Белькова // Фармакоэкономика. — 2014. — № 1. — С. 32–38.
15. Руководство по выявлению и предоставлению информации о выявленных побочных реакциях / С.Б. Сеткина [и др.] // Рецепт. — 2012. — № 5. — С. 55–66.
16. Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе / О.Н. Смусева [и др.] // Саратов. науч.-мед. журн. — 2012. — № 4. — С. 910–914.
17. Спасов, А.А. Основы доказательной медицины / А.А. Спасов, М.В. Черников // Лек. вестн. — 2007. — № 1. — С. 4–12.
18. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М.: Медиа Сфера, 2004. — 352 с.
19. Ягудина, Р.И. Возможность переноса фармакоэкономических данных из страны в страну / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, А.В. Тихомирова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2009. — № 3. — С. 8–18.
20. Drug utilization 90% - a simple method for assessing the quality of drug prescribing / U. Bergman [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 2. — P. 113–118.
21. Economic evaluations of pharmacogenetic and pharmacogenomic screening tests: a systematic review. Second update of the literature / E.J. Berm [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 1. — P. 11–18.
22. Credie, J. History, heresy and radiology in scientific discovery / J. Credie // J. Med. Imaging Radiat. Oncol. — 2009. — Vol. 5. — P. 433–441.
23. Guidelines for ATS classification and DDD assignment [Электронный ресурс] / WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. — 2013. — Mode of access: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf. Date of access: 09.03.2016.
24. Wettermark, B. The intriguing future of pharmacoepidemiology / B. Wettermark // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2013. — Vol. 1. — P. 43–51.
25. McBride, W.G. Thalidomide embryopathy / W.G. McBride // Teratology. — 1977. — Vol. 1. — P. 79–82.

MODERN PHARMACOEPIDEMOLOGY AND PHARMACOECONOMICS IN NEUROLOGY

Charnukha T.N., Likhachev S.A., Gavrilenko L.N.

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the overview of current trends in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies with a focus on neurological profile. The article discusses the advantages and the disadvantages of randomized controlled trials, the necessity to systematically collect a information on the identified adverse drug reactions in a clinical practice, the reference is made to the basic regulations governing the reporting of identified adverse reactions to drugs.

УДК 616.8 : 616.5-089-74

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КРАНИОПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФЕКТАМИ ЧЕРЕПА

Щемелев А.В., Сидорович Р.Р., Сельский М.С., Борисейко А.В.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье представлены данные о результатах краниопластических операций с учетом сроков их проведения, локализации и размеров дефекта черепа. Проанализирована информация об этиологических факторах, основных неврологических и психологических расстройствах, приводящих к стойкому снижению трудоспособности данной категории пациентов. Обозначена необходимость выбора пластического материала при выполнении оперативного вмешательства.

Ключевые слова: краниопластика, дефект черепа, пластический материал, неврологические и психологические расстройства.

Введение. Краниопластика — восстановление целостности черепа после декомпрессивных операций, вдавленных переломов, огнестрельных ранений, а также других патологических процессов. Постоянный рост числа пациентов с дефектами черепа связано с увеличением удельного веса тяжелой черепно-мозговой травмы и ростом хирургической активности при опухолях и патологии сосудов головного мозга. Частота ЧМТ в среднем составляет 4 случая на 1000 человек (в Республике Беларусь в 2008 г. заболеваемость составила 390 на 100 тыс. населения). По данным российских авторов, среди причин инвалидизации, наступившей вследствие травм, на долю ЧМТ приходится 25–30% (Коновалов А.Н.), из них значительную часть инвалидов, около 40%, составляют пациенты, имеющие трепанационные дефекты.

Увеличению количества пациентов с данной патологией способствуют также доступность нейровизуализационных методов исследования, выполнение декомпрессивной трепанации черепа, успехи нейроанестезиологии и нейрореанимации.

Размеры посттравматических дефектов черепа могут варьировать от малых (3–20 см²) до больших (60–80 см² и более), захватывающих 2–3 соседние кости свода черепа.

Причинами снижения трудоспособности у пациентов с трепанационными дефектами черепа являются неврологические и психические расстройства (синдром трепанированных или «запавшего кожного лоскута» — «Sinking Skin Flap Syndrom»), в большинстве случаев не зависящие от причины, приведшей к возникновению дефекта (Stula D., 1984). При этом в неврологическом статусе отмечаются церебрально-очаговый, астенический, вестибулярный, дизэнцефальный синдромы и их сочетания. Характерны жалобы на боязнь повреждения мозга через дефект, чувство неполноценности, а также на косметические неудобства. Особенно тягостны для пострадавших обезображивающие и обширные краниоорбитофациальные дефекты. Клиническая картина посттрепанационного синдрома у пациентов с дефектами черепа включают в себя цефалгию, метеоролабильность, снижение трудоспособности, памяти, интеллектуальных функций, взбучание или западение подлежащих тканей в дефект, психологические проблемы, связанные с косметическими вопросами и постоянным страхом травмирования мозга. Зачастую дефектам черепа сопутствуют также выраженные ликвородинамические нарушения и эпилептический синдром. Причинами последних, в свою очередь, могут быть посттравматическая гидроцефалия, посттравматические кистозные поражения головного мозга, оболочечно-мозговые рубцы, развитие посттравматической эпилепсии (Хачатрян В.А., 1996; Зотов Ю.В. с соавт., 1998; Кравцова С.В., 1999).

Современные материалы, используемые для краниопластики, подразделяются на ауто-, алло- и ксенотрансплантаты (Левченко О.В., 2001). Выбор материала и способ операции — основная проблема, которую приходится решать врачу-нейрохирургу на этапе подготовки к краниопластике. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что вопросы выбора пластического материала и метода операции остаются актуальными. Многие исследователи, изучавшие эту проблему, считают, что на сегодняшний день нет пластических материалов и методов краниопластики, полностью удовлетворяющих требованиям, предъявляемым к реконструктивным операциям (Касумов Р.Д., Жанайдаров Ж.С., Красношлык П.В., 2003).

Материалы и методы. Клиническая часть включала изучение 279 пациентов, проходивших лечение в нейрохирургических отделениях УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска — клинической базы нейрохирургического отдела ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», УЗ «Витебская областная клиническая больница», УЗ «Гомельская областная клиническая больница», УЗ «Минская ордена Трудового Красного Знамени областная клиническая больница», УЗ «Брестская областная больница» с 2007 по 2012 гг. с наличием дефектов костей черепа. Всем исследуемым была произведена краниопластика. У 83 (29,7%) пациентов пластическим материалом являлись перфорированные титановые пластины (группа 2), у 127 (45,5%) — аутокость (группа 1), сохраненная в подпапоневротическом пространстве головы, у 69 (24,8%) пациентов операция выполнена с использованием традиционного пластического материала — про-такрила (группа 3).

Выделенные группы пациентов (исследуемых) сравнивались до операции по ряду признаков (возраст, пол, сроки краниопластики, преобладание синдрома при клинико-неврологическом исследовании, размеры и локализация трепанационного дефекта).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистической компьютерной программы Statistica 7.0. Нормальность распределения признаков определялась при визуальном анализе гистограммы. Данные обрабатывались с помощью непараметрических методов статистики. При описании выборки для признаков с отличным от нормального распределения использовались медиана, верхний и нижний квартили. Сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных (независимых) группах (анализ таблиц 2×2) проводились по критерию χ^2 , по точному двустороннему критерию Фишера, Манна–Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась, различия показателей считались статистически значимыми при $P < 0,05$ (Реброва О.Ю., 2003).

Учитывались также абсолютные числа и относительные величины в процентах.

Результаты исследования представлены в виде таблиц данных, содержащих для каждой из групп и подгрупп пациентов набор значений по оцениваемым параметрам. Сравнение результатов краниопластических операций проводили с использованием регрессионного многокомпонентного анализа.

Результаты и их обсуждение. Исследуемая группа состояла из 217 (77,8%) мужчин и 62 (22,2%) женщин. Возраст оперируемых варьировал от 18 до 78 лет, ME [LQ, HQ] 42,00 [28,00;52,00]. Среди них 249 (89,2%) пациентов были трудоспособного возраста.

Таблица 1. — Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет						Всего
	18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и >	
Мужской	75 (26,9%)	37 (13,3%)	45 (16,1%)	43 (15,4%)	13 (4,7%)	4 (1,4%)	217 (77,8%)
Женский	8 (2,9%)	11 (3,9%)	18 (6,5%)	17 (6,1%)	4 (1,4%)	4 (1,4%)	62 (22,2%)
Итого, %	83 (29,8%)	48 (17,2%)	63 (22,6%)	60 (21,5%)	17 (6,1%)	8 (2,9%)	279 (100%)

Статистически значимых отличий по возрасту и полу между группами сравнения выявлено не было.

При этом до краниопластической операции 2 (0,7%) пациента имели инвалидность I группы, 27 (9,7%) — II группы, 23 (8,2%) — III группы. Остальные 208 (74,6%) оперированных были трудоспособны, 19 (6,8%) пациентов относились к категории пенсионеров.

Всем пациентам ранее была выполнена краниотомия с целью удаления в различные периоды черепно-мозговой травмы внутричерепных факторов компрессии головного мозга, которыми являлись субдуральная гематома в 156 (55,9%) наблюдениях, эпидуральная гематома — в 26 (9,3%), внутримозговая гематома — в 22 (7,9%), вдавленный перелом — в 18 (6,5%) случаях. Кроме того, у 24 (8,6%) пациентов краниотомия проводилась при удалении опухолей головного мозга, в 16 (5,7%) наблюдениях — при операциях на сосудах головного мозга, трем (1,1%) исследуемым реконструктивные операции были выполнены вследствие первичного нейрохирургического вмешательства при удалении опухоли костей свода черепа.

Таблица 2. — Распределение пациентов по этиологии дефектов черепа в зависимости от вида краниопластики

Этиология дефектов черепа	Вид краниопластики			pFisher's exact		
	группа 1, n = 127 (45,5%)	группа 2, n = 83 (29,7%)	группа 3, n = 69 (24,8%)	P1,2	P1,3	P2,3
Вдавленный перелом, n = 18	1 (0,35%)	8 (2,9%)	9 (3,2%)	0,0029	0,0004	0,3414
Эпидуральная гематома, n = 26	5 (1,8%)	16 (5,7%)	5 (1,8%)	0,0004	0,2481	0,0265
Субдуральная гематома, n = 156	82 (29,4%)	43 (15,4%)	31 (11,1%)	0,0449	0,0062	0,2477
Внутричерепная гематома, n = 22	11 (3,9%)	4 (1,4%)	7 (2,5%)	0,2194	0,4580	0,1718
Опухоль головного мозга, n = 24	15 (5,4%)	3 (1,1%)	6 (2,2%)	0,0300	0,3392	0,1646
Патология сосудов головного мозга, n = 16	13 (4,7%)	0 (0%)	3 (1,1%)	0,0011	0,1199	0,0913
Опухоль костей черепа, n = 3	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,1%)	0	0,0424	0,0913
Нагноение протакрилового имплантата, n = 8	0 (0%)	7 (2,5%)	1 (0,35%)	0,0013	0,3520	0,0556
Нагноение костного лоскута, n = 1	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,35%)	0	0,3520	0,4539
Подвижность имплантата, n = 5	0 (0%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0,1551	0,0424	0,4130

Дефекты черепа, обусловленные вдавленными переломами, отмечались в 1 (0,35%) случае в 1-й группе, в 8 (2,9%) случаях во 2-й, в 9 (3,2%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов с вдавленными переломами в анамнезе была статистически значимо больше во 2 и 3-й группе, чем в 1-й ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,0029 и $p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,0004). Статистически значимых различий между группами пациентов 2 и 3-й групп не выявлено ($p_{2,3}$ Fisher's exact = 0,3414), что доказывает о частой невозможности сохранения аутотрансплантатов при вдавленных переломах черепа. Аналогичная зависимость прослеживается у пациентов с опухолями костей черепа

(таблица 2). В 1-й группе — 82 (29,4%) по сравнению с 2-й — 43 (15,4%) и 3-й — 31 (11,1%), доля наблюдений после удаления острой субдуральной гематомы статистически значимо была большей ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,0449 и $p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,0062). Дефекты черепа, обусловленные эпидуральными гематомами, отмечались в 5 (1,8%) случаях в 1-й группе, в 16 (5,7%) — во 2-й, в 5 (1,8%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов при данной патологии была статистически значимо больше во 2-й группе, чем в 1 и 3-й ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,0004 и $p_{2,3}$ Fisher's exact = 0,0265). Статистически значимых различий между пациентами 1 и 3-й групп не выявлено ($p_{1,3}$ Fisher's exact t = 0,2481).

У 14 (5%) пациентов дефект черепа уже был закрыт ранее. Однако в 5 (1,8%) наблюдениях отмечен неудовлетворительный косметический эффект, в 8 (2,9%) случаях выявлено нагноение протакрилового имплантата, а в одном (0,36%) — инфицирование костного лоскута, что потребовало для их удаления и повторной краниопластики: в 7 (2,5%) случаях во 2-й группе, в одном (0,35%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов при данной патологии была статистически значимо больше во 2-й группе, чем в 1 и 3-й ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,0013 и $p_{2,3}$ Fisher's exact = 0,0556). Статистически значимых различий между пациентами 1 и 3-й групп не выявлено ($p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,3520). Полученная статистическая значимость находится в зоне принятия решения. На основании полученных данных подтверждается тот факт, что у пациентов с нагноившимся протакриловым либо костным лоскутом единственным эффективным способом краниопластики является использование титановых имплантатов.

Дефекты черепа, обусловленные декомпрессивной трепанацией после выполнения плановых оперативных вмешательств у пациентов с сосудистой патологией и опухолями головного мозга, в случаях их осложнения отеком мозга, отмечались в 28 (10,1%) случаях в 1-й группе, в 3 (1,1%) — во 2-й, в 9 (3,3%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов при данной патологии была статистически значимо больше во 1-й группе, чем в 2-й ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,0300 и $p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,0011) соответственно. Статистически значимых различий между пациентами 1 и 3-й групп и 2 и 3-й групп не выявлено.



Рисунок 1. — Этиологические факторы послеоперационных дефектов черепа

Показания к операции в 236 (84,6%) случаях были лечебные, в 31 (11,1%) — профилактические и в 12 (4,3%) — косметические. У 279 пациентов выполнено 279 оперативных вмешательств, среди них у 16 (5,7%) одновременно закрыто по 2 дефекта черепа. Первичная краниопластика выполнена в 2 (0,7%) случаях, первично-отсроченная — в трех (1,1%), ранняя — 92 (33%) пациентам, поздняя в сроки более 3 мес. — в 182 (65,2%) наблюдениях.

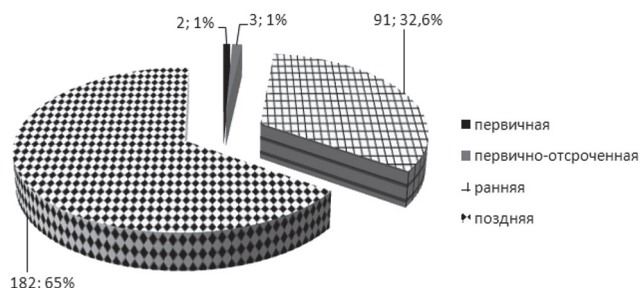


Рисунок 2. — Распределение пациентов по срокам краниопластических операций

Таблица 3. — Распределение пациентов по срокам краниопластических операций

Сроки операции	Вид краниопластики			pFisher's exact		
	группа 1, n = 127 (45,5%)	группа 2, n = 83 (29,7%)	группа 3, n = 69 (24,8%)	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Первичная, n = 3 (1,1%)	0 (0%)	1 (0,35%)	2 (0,7%)	0	0	0
Первично-отсроченная, n = 3 (1,1%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0	0	0
Ранняя, n = 91 (32,6%)	69 (24,7%)	9 (3,2%)	13 (4,7%)	0,000	0,000	0,1224
Поздняя, n = 182 (65,2%)	55 (19,7%)	73 (26,2%)	54 (19,4%)	0,000	0,000	0,0832

Анализ распределения наблюдений по срокам краниопластик выявил преобладание выполнения ранних и меньшую долю поздних реконструктивных операций в 1-й группе ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,000 и $p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,000) по сравнению со 2 и 3-й.

Статистически значимых различий между пациентами 2 и 3-й групп не выявлено ($p_{2,3}$ Fisher's exact = 0,1224 и $p_{2,3}$ Fisher's exact = 0,0832).

Перед операцией проводили комплексное обследование всех пациентов, включающее в себя клиничко-неврологическое, рентгенологическое (в т. ч. КТ, МРТ), электроэнцефалографическое исследования, осмотр специалистами смежных специальностей, также оценивали реакцию местных тканей, анализы крови.

При изучении неврологического статуса патологии не выявлено в 90 (32,3%) случаях, эти пациенты предъявляли жалобы только на наличие костного дефекта.



Рисунок 4. — Жалобы у пациентов с дефектами черепа

Церебрально-очаговый синдром проявлялся сочетанием двух или более его составляющих. Эпилептические припадки возникали у 22 (7,9%) пациентов. Интеллектуально-мнестические расстройства выявлены у 181 (64,9%) пациента, афатические нарушения — у 31 (11,1%), нарушение функции черепных нервов — у 6 (2,2%), изменение функции зрения — у 8 (2,9%), снижение мышечной силы в виде геми- и монопарезов — у 27 (9,7%), выраженная асимметрия сухожильных и периостальных рефлексов отмечалась у 89 (31,9%) пациентов, патологические рефлексы — у 7 (2,5%), нарушение чувствительности — у 2 (0,7%).

Астенический синдром в виде сочетания двух или более его признаков установлен у 47 (16,8%) пациентов. Клинически он проявлялся в виде повышенной утомляемости, сниженной работоспособности, болезненностью по краям костного дефекта или неприятными ощущениями в области трепанации при пальпации, изменении положения тела и колебаниях атмосферного давления (266).

Вестибулярный синдром в виде сочетания двух или более его признаков выявили в 20 (7,2%) случаях, при этом пациенты предъявляли жалобы на головокружение, потерю равновесия, шаткость походки.

У 153 (54,8%) пациентов изолированно отмечали метеопатический синдром. В остальных случаях неврологическая картина была представлена сочетанием вышеуказанных синдромов с преобладанием одного из них. В большинстве случаев отмечалось сочетание церебрально-очагового и астенического синдромов — 104 случая (37,3%).

Таблица 4. — Распределение пациентов по неврологическому синдрому

Неврологический синдром	Вид краниопластики			pFisher's exact		
	группа 1, n = 127	группа 2, n = 83	группа 3, n = 69	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Метеопатический, n = 266 (95,3%)	124 (44,4%)	82 (29,4%)	60 (21,5%)	0,48	0,1719	0,1130
Эпилептический, n = 22 (7,9%)	7 (2,5%)	8 (2,9%)	7 (2,5%)	0,19	0,18	0,56
Астенический, n = 47 (16,8%)	11 (3,9%)	23 (8,2%)	13 (4,7%)	0,0003	0,03	0,1379
Психопатологический, n = 16 (5,7%)	10 (3,6%)	4 (1,4%)	2 (0,7%)	0,28	0,14	0,43
Пирамидный, n = 72 (25,8%)	28 (10%)	25 (8,96%)	19 (6,8%)	0,1245	0,2454	0,4334
Экстрапирамидный, n = 1 (0,36%)	0 (%)	0 (%)	1 (0,36%)	0	0	0
Афатический, n = 31 (11,1%)	10 (3,6%)	14 (5%)	7 (2,5%)	0,0387	0,3847	0,1688
Вестибулярный, n = 20 (7,2%)	12 (4,3%)	7 (2,5%)	1 (0,36%)	0,5039	0,0248	0,0556
Сочетание синдромов, n = 119 (42,7%)	48 (17,2%)	42 (15,1%)	29 (10,4%)	0,0455	0,3340	0,1864

В 1-й группе — 11 (%) по сравнению со 2-й — 23 (%) и 3-й — 13 (%) группами доля наблюдений с астеническим синдромом статистически значимо была меньшей ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,0003 и $p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,03). Статистически значимых различий между пациентами 2 и 3-й групп не выявлено ($p_{2,3}$ Fisher's exact = 0,1379).

Выявлены незначительные различия между пациентами 1 и 2-й групп по афатическому синдрому ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,0387), а также между пациентами 1 и 3-й групп по вестибулярному синдрому ($p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,0248). Статистически значимые различия по другим неврологическим синдромам между пациентами 1, 2 и 3-й групп отсутствуют.

Результаты диагностических исследований

Из 182 (65,2%) пациентов при предоперационном обследовании по данным КТ (МРТ) у 53 (19%) выявлены рубцово-атрофические изменения головного мозга в области трепанационного дефекта, у 21 (7,5%) выявлены кисты, в 3 (1,1%) случаях отмечалась посттравматическая гидроцефалия, в 4 (1,4%) — дислокация срединных структур, в 43 (15,4%) наблюдениях сочетания вышеуказанных патологий. У 5 (1,8%) пациентов выявлено смещение и подвижность трансплантата после предыдущих операций.

При краниографии размер трепанационных дефектов варьировал от 9 до 130 см². Трепанационные дефекты располагались в лобной (35, 12,5%), теменной (34, 12,2%), височной (19, 6,8%), лобно-теменной (7, 2,5%), лобно-височной (40, 14,3%), краниоорбитальной (2, 0,7%), наиболее часто в теменно-височной области (103, 36,9%), лобно-теменно-височной (23, 8,2%), теменно-затылочной (9, 3,2%), затылочной (3, 1,1%). У 16 (5,7%) пациентов оперативное вмешательство производили одновременно на трепанационных дефектах с двусторонней локализацией: лобной области — 3 (1,1%), теменно-височной области — 9 (1,4%), теменно-височной и лобной областях — 2 (1,4%), теменно-височной и лобно-височной областях — 1 (1,4%), височной и теменно-затылочной областях — 1 (1,4%).

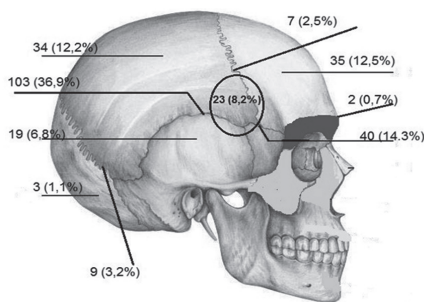


Таблица 5.—Распределение пациентов по локализации и размерам дефекта свода черепа

Локализация (область)	Площадь трепанации				Итого	
	малые до 10 см ²	средние до 30 см ²	большие до 60 см ²	обширные свыше 60 см ²	абс. число	%
Лобная	—	8	19	8	35	12,5%
Лобно-орбитальная	—	1	1	—	2	0,7%
Лобно-височная	—	2	27	11	40	14,3%
Лобно-теменная	1	1	5	-	7	2,5%
Височная	—	2	16	1	19	6,8%
Височно-теменная	—	20	58	25	103	36,9%

Окончание таблицы 5

Локализация (область)	Площадь трепанации				Итого	
	малые до 10 см ²	средние до 30 см ²	большие до 60 см ²	обширные свыше 60 см ²	абс. число	%
Лобно-теменно-височная	—	—	10	13	23	8,2%
Теменная	1	10	16	7	34	12,2%
Теменно-затылочная	—	1	7	1	9	3,2%
Затылочная	—	—	—	3	3	1,1%
Множественные двусторонние:						
Лобная, височно-теменная	—	—	2	—	2	0,7%
Лобно-височная, височно-теменная	—	—	1	—	1	0,36%
Височная, теменно-затылочная	—	—	1	—	1	0,36%
Итого	2	45	163	69	279	100%
%	0,7%	16,1%	58,4%	24,7%		

Таблица 6. — Распределение пациентов по размерам дефектов черепа в зависимости от вида краниопластики

Размеры дефекта черепа	Вид краниопластики			pFisher's exact		
	группа 1, n = 127 (45,5%)	группа 2, n = 83 (29,7%)	группа 3, n = 69 (24,8%)	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
До 10 см ² , n = 2 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,36%)	1 (0,36%)	0,3952	0,352	0,7035
До 30 см ² , n = 45 (16,1%)		20 (7,2%)	20 (7,2%)	0,0000	0,0000	0,5798
До 60 см ² , n = 163 (58,4%)	79 (28,3%)	40 (14,3%)	44 (15,8%)	0,0478	0,8778	0,0714
Свыше 60 см ² , n = 69 (24,7%)	43 (15,4%)	22 (7,9%)	4 (1,4%)	0,2877	0,0000	0,0009

Статистически значимых различий между пациентами 1, 2 и 3-й групп у пациентов с дефектами черепа до 10 см² не выявлено (таблица 6).

Дефекты черепа площадью до 30 см² отмечались в 5 (1,8%) случаях в 1-й группе, в 20 (7,2%) — во 2-й, в 20 (7,2%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов со

средними дефектами черепа была статистически значимо больше в 2 и 3-й группах, чем в 1-й ($p_{1,3\text{Fisher's exact}} = 0,0000$ и $p_{2,3\text{Fisher's exact}} = 0,0000$). Статистически значимых различий между пациентами 2 и 3-й групп не выявлено ($p_{2,3\text{Fisher's exact}} = 0,5798$). Полученные статистические данные подтверждают тот факт, что дефекты черепа площадью до 30 см² чаще возникают в результате повреждения (вдавленный перелом, опухоль, инфицирование) костей свода черепа, при которых консервация и использование аутотрансплантатов в последующем периоде невозможно.

Дефекты черепа площадью до 60 см² выявлены в 163 (58,4%) наблюдениях и отмечались в 79 (28,3%) случаях в 1-й группе, в 40 (14,3%) — во 2-й, в 44 (15,8%) — в 3-й группе. Статистически значимых различий между пациентами 1, 2 и 3-й групп не выявлено. Дефекты черепа площадью свыше 60 см² отмечались в 43 (15,4%) случаях в 1-й группе, в 22 (7,9%) — во 2-й, в 4 (1,4%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов с обширными дефектами черепа была статистически значимо больше в 1 и 2-й группах, чем в 3-й ($p_{1,3\text{Fisher's exact}} = 0,0000$ и $p_{2,3\text{Fisher's exact}} = 0,0009$). Статистически значимых различий между пациентами 1 и 2-й групп не выявлено ($p_{1,2\text{Fisher's exact}} = 0,2877$).

Таблица 7. — Распределение пациентов по локализации дефектов черепа в зависимости от вида краниопластики

Локализация (область)	Вид краниопластики			P Fisher's exact		
	группа 1, n = 127 (45,5%)	группа 2, n = 83 (29,7%)	группа 3, n = 69 (24,8%)	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Лобная, n = 35	14 (5%)	11 (3,9%)	10 (3,6%)	0,3897	0,3114	0,5040
Лобно-орбитальная, n = 2	0 (0%)	1 (0,36%)	1 (0,36%)	0,3952	0,3520	0,7035
Лобно-височная, n = 40	29 (10,4%)	5 (1,8%)	6 (2,2%)	0,0007	0,0093	0,3729
Лобно-теменная, n = 7	2 (0,7%)	1 (0,36%)	4 (1,4%)	0,6556	0,7165	0,7035
Височная, n = 19	7 (2,5%)	6 (2,2%)	6 (2,2%)	0,4097	0,2840	0,4842
Височно-теменная, n = 103	44 (15,8%)	36 (12,9%)	23 (8,2%)	0,1298	0,4911	0,1361
Лобно-теменно-височная, n = 23	12 (4,3%)	6 (2,2%)	5 (1,8%)	0,3841	0,4070	0,6180
Теменная, n = 34	13 (4,7%)	11 (3,9%)	10 (3,6%)	0,3232	0,2542	0,5040

Окончание таблицы 7

Локализация (область)	Вид краниопластики			pFisher's exact		
	группа 1, n = 127 (45,5%)	группа 2, n = 83 (29,7%)	группа 3, n = 69 (24,8%)	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Теменно-затылочная, n = 9	4 (1,4%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0,5543	0,4731	0,4130
Затылочная, n = 3	1 (0,36%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0,3444	0,6480	0,2965
Множественные двусторонние:						
Лобная, височно-теменная, n = 2	0 (0%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0,1551	0	0,2965
Лобно-височная, височно-теменная, n = 1	1 (0,36%)	0 (0%)	0 (0%)	0,6048	0,6480	0
Височная, теменно-затылочная, n = 1	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,36%)	0	0,3520	0,4539

Дефекты черепа в лобно-височной области, отмечались в 29 (10,4%) случаях в 1-й группе, в 5 (1,8%) — во 2-й, в 6 (2,2%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов с дефектами черепа в лобно-височной области была статистически значимо больше в 1-й группе, чем в 2 и 3-й ($p_{1,2\text{Fisher's exact}} = 0,0007$ и $p_{1,3\text{Fisher's exact}} = 0,0093$). Статистически значимых различий между пациентами 2 и 3-й групп не выявлено ($p_{2,3\text{Fisher's exact}} = 0,3729$).

Электроэнцефалографическое исследование проводили в 145 (52%) случаях. Изменения биоэлектрической активности были выявлены у 4 (1,4%) обследованных, в виде нарушения основного ритма и наличия медленно-волновой диффузной активности — у 74 (26,5%). Явления раздражения и элементы эпилептической активности выявлены в 7 (2,5%) наблюдениях. Межполушарную асимметрию в виде локальных очаговых изменений и биоэлектрической активности со стороны одного из полушарий и отсутствие их в противоположном отмечалось в 1 (0,4%) наблюдении. Сочетание медленно-волновой диффузной и элементы эпилептической активности выявлены у 14 (5%) пациентов.

Заключение:

1. Проведено открытое, проспективное, сравнительное, контролируемое с параллельными группами, многоцентровое, когортное лонгитюдное исследование хирургического лечения 279 пациентов с дефектами черепа. У 127 пациентов выполнена краниопластика с использованием аутотрансплантатов, у 83 — с использованием титановых имплантатов с различным видом покрытия, у 69 — с использованием протакрила.

Общее количество обследованных пациентов позволяет сделать обоснованные выводы об эффективности и результативности оперативных вмешательств у пациентов с дефектами черепа.

2. Предоперационная диагностика основывалась на использовании клинического, электрофизиологического, нейровизуализационного, исследований. Между группами исследования в ряде случаев были выявлены статистически значимые различия, которые должны учитываться при интерпретации различий результатов лечения.

3. Полученные научные данные обработаны адекватными статистическими методами, что позволило сделать обоснованные выводы.

TOPICAL ISSUES OF KRANIOPLASTICHESKY OPERATIONS AT PATIENTS WITH DEFECTS OF THE SKULL

Schemelev A.V., Sidorovich R.R., Selskii M.S., Borisenko A.V.

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

The article provides data about the results of cranioplasty with considering its time, localization and size of a skull defect. There is analyzed information about etiological factors, the most important neurological and psychological disorders which lead to persistent decreased workability of such patients. It indicates the necessity of choosing plastic material for performing the operation.

УДК 616.8 : 616.5-089-74

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ И ЭКСПЛАНТАТОВ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ДЕФЕКТОВ ЧЕРЕПА

Щемелев А.В.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье обозначена проблема восстановительного лечения пациентов, перенесших декомпрессионную трепанацию черепа. Проведены исследования, направленные на усовершенствование краниопластических операций. Представлены результаты реконструктивных вмешательств с применением различных видов трансплантатов и выполнена оценка их экономической эффективности.

Ключевые слова: краниопластика, дефект черепа, титановая пластина, аутокость, протакрил.

Введение. Число пациентов с дефектами черепа неуклонно растет, что связано с увеличением удельного веса тяжелой черепно-мозговой травмы и ростом хирургической активности при опухолях и патологии сосудов головного мозга. Частота ЧМТ в среднем составляет 4 случая на 1000 человек (в Республике Беларусь в 2008 г. заболеваемость составила 390 на 100 тыс. населения). По данным российских авторов, среди причин инвалидизации, наступившей вследствие травм, на долю ЧМТ приходится 25–30% (Коновалов А.Н. и соавт., 1998), из них значитель-

ную часть инвалидов, около 40%, составляют пациенты, имеющие трепанационные дефекты.

Увеличению количества данного контингента пациентов способствуют также доступность нейровизуализационных методов исследования, успехи нейроанестезиологии и нейрореанимации. Некоторые клинические ситуации, сопровождающиеся выраженным интраоперационным отеком и выбуханием мозга или загрязнением раны при открытом вдавленном переломе черепа, не позволяют восстановить его целостность в ходе оперативного вмешательства. В этих случаях нейрохирургические операции завершаются удалением участков костей черепа с образованием костных дефектов. В связи с устоявшимся предпочтением декомпрессивной резекционной трепанации черепа существует высокий процент их выполнения по жизненным показаниям в остром периоде ЧМТ, что также обуславливает невозможность использования собственной кости с целью последующей краниопластики.

Кости черепа вследствие особенности их строения и слабости остеогенных свойств обладают крайне низкой регенерационной способностью. Дефекты черепа обычно заполняются соединительнотканым рубцом, сращенным с твердой мозговой оболочкой, надкостницей и кожей. Это нередко является причиной неврологических и психических расстройств, нарушений гемо- и ликвороциркуляции в полости черепа, приводящих к развитию синдрома трепанированных или «запавшего кожного лоскута» — «Sinking Skin Flap Syndrom», снижению трудоспособности у пациентов с трепанационными дефектами. Исходя из этого, врачебно-трудовая экспертиза вынуждена устанавливать группу инвалидности даже лицам с дефектом черепа 3×4 см (постановление МЗ РБ № 61 от 12.08.2002 Об утверждении Инструкции по определению групп инвалидности и определению причин инвалидности, Минск, 2002). Таким образом, восстановление целостности костей свода черепа является одним из мероприятий в системе трудовой, лечебной и социальной реабилитации пациентов.

Нейрореабилитация является одним из важных разделов медицинской реабилитации. Оптимальным при восстановительном лечении является устранение или полная компенсация повреждения, а при наличии трепанационного дефекта у пациентов с последствиями тяжелой ЧМТ патогенетическую терапию следует начинать с его пластического закрытия (Белова А.Н., 2003).

В настоящее время наиболее используемыми биологическими методами закрытия трепанационных дефектов являются аутоотрансплантаты. Общеизвестным фактом является несомненное преимущество аутокости над другими видами пластического материала. Это доказано в работе Э.Б. Бухабиба (1978) и неоднократно упоминается в трудах В.Ю. Зотова (1977, 1980, 1981), Р.Д. Касумова (1998, 2003) и др. Однако при невозможности использовать для краниопластики собственную кость пациента, удаленную с целью наружной декомпрессии и консервированную различными методами, приходится применять эксплантаты.

Несмотря на предложение различных пластических материалов, не создан материал, который обладал бы всеми желаемыми свойствами: биологической совместимостью, высокими регенеративными способностями, достижением хорошего косметического эффекта, экономической доступностью, быстрым моделированием во время оперативного вмешательства, длительной приживаемостью и стойкостью к возможным наружным физическим и механическим воздействиям.

В Республике Беларусь углубленные исследования с конкретным научно-практическим решением данной проблемы не проводились. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что полных аналогов подобных работ не обнаружено. Высокая стоимость существующих имплантатов привела нас к разработке новых методик краниопластических операций, что и определило выбор направления данной работы.

Таким образом, реконструкция дефектов черепа до сих пор является практически значимой и многогранной проблемой восстановительного лечения пациентов, перенесших декомпрессионную трепанацию. Социальная значимость проблемы и выявленные недостатки в выполнении оперативных вмешательств, а также в тактике хирургического лечения в целом определяют актуальность исследований по повышению эффективности хирургического лечения пациентов с дефектами черепа, включающих:

1. Усовершенствование и разработку новых эффективных методов краниопластических операций.

2. Разработку алгоритма краниопластических операций путем дифференцированного подхода с учетом сроков с момента декомпрессии, а также размеров, формы и локализации и дефекта, результатов сравнительного анализа эффективности различных методов хирургического лечения пациентов с дефектами черепа.

Цель работы — сравнительное изучение клинической эффективности реконструктивных операций с использованием аутоотрансплантатов, титановых имплантатов и протакрила у пациентов с дефектами черепа.

Материалы и методы. Реконструктивные операции с использованием аутоотрансплантатов выполнены 127 пациентам: по **разработанному** методу — 112 (88,2%), по **усовершенствованному** с использованием гидроксиапатита — 15 (11,8%) пациентам. Реконструктивные операции с использованием титановых имплантатов выполнены 83 пациентам. Реконструктивные операции с использованием протакрила выполнены 69 пациентам.

Результаты разработанных и внедренных нами краниопластических операций оценивали путем диспансерного наблюдения пациентов через 12–14 мес. с учетом восстановления анатомической целостности черепа, функционального восстановления и социальной адаптации пациентов, а также частоты развития послеоперационных осложнений.

Восстановление *анатомической целостности* черепа определялось по площади закрытия дефекта и наличия диастаза между имплантатом и краем костного дефекта, подвижности имплантата, косметическим изъянам (западение или выбухание на поверхность по сравнению с интактной стороной) и наличие послеоперационных осложнений:

5 баллов — отсутствие дефекта черепа, подвижности имплантата и косметических изъянов, отсутствие послеоперационных осложнений;

4 балла — отсутствие подвижности имплантата, наличие незначительных косметических изъянов, не требующие дальнейшей коррекции, отсутствие послеоперационных осложнений;

3 балла — наличие диастаза между имплантатом и краем костного дефекта, незначительная подвижность имплантата и наличие косметического изъяна, не требующего дальнейшей хирургической коррекции, отсутствие послеоперационных осложнений;

2 балла — наличие диастаза между имплантатом и краем костного дефекта, значительная подвижность имплантата и наличие косметического изъяна, послеоперационных осложнений, требующих дальнейшей хирургической коррекции;

1 балл — наличие диастаза между имплантатом и краем костного дефекта, значительная подвижность имплантата и наличие косметического изъяна, с невозможностью хирургической коррекции, а также наличие послеоперационных осложнений, не позволяющих выполнить краниопластику.

Критерии оценки *функционального восстановления* включали в себя оценку интеллектуально-мнестических функций и очаговой неврологической симптоматики: восстановление мышечной силы и всех видов чувствительности, регресс афатических и когнитивных нарушений, отсутствие тазовых расстройств, а также наличием эпилептических припадков:

5 баллов — полное сохранение интеллектуально-мнестических функций и восстановление мышечной силы и всех видов чувствительности; регресс афатических и когнитивных нарушений, а также отсутствие тазовых расстройств, эпилептических припадков;

4 балла — значительное сохранение интеллектуально-мнестических функций и восстановление силы пораженной группы мышц до 3–4 баллов; значительный регресс (уменьшение площади гипестезии) чувствительных расстройств и рефлекторных нарушений с восстановлением функции тазовых органов; значительный регресс афатических и когнитивных нарушений, отсутствие эпилептических припадков;

3 балла — незначительное нарушение интеллектуально-мнестических функций и незначительное восстановление силы пораженной группы мышц, сохраняющиеся нарушения функции тазовых органов; частичная моторная или сенсорная афазия, эпилептические припадки, поддающиеся медикаментозному лечению;

2 балла — отсутствие интеллектуально-мнестических функций и незначительная положительная динамика в неврологическом статусе, посттравматическая эпилепсия;

1 балл — отсутствие интеллектуально-мнестических функций и какой-либо динамики в неврологическом статусе, посттравматическая эпилепсия.

Степень *социальной адаптации* определялась трудоспособностью (степень ограничения способности к труду в основной профессии) и семейно-бытовой активностью с уровнем самообслуживания в послеоперационном периоде:

5 баллов — полное восстановление трудоспособности и бытовой активности;

4 балла — полное восстановление трудоспособности и бытовой активности с ограничениями некоторых видов деятельности;

3 балла — частичное восстановление трудоспособности и бытовой активности;

2 балла — отсутствие восстановления трудоспособности и бытовой активности;

1 балл — полное отсутствие восстановления трудоспособности и бытовой активности с необходимостью постороннего ухода за пациентом.

Оценка результатов краниопластических операций у пациентов с дефектами черепа являлась суммой баллов трех составляющих (анатомического восстановления, функционального восстановления и восстановление социальной адаптации) (таблица 1).

Таблица 1. — Оценка результатов краниопластических операций у пациентов с дефектами

Результат		Оценка, баллы	Клиническая характеристика
Положительный функционально значимый	Отличный (R 1)	15 баллов	Отсутствие дефекта черепа, подвижности имплантата и косметических изъянов, отсутствие послеоперационных осложнений; Полное сохранение интеллектуально-мнестических функций и восстановление мышечной силы и всех видов чувствительности; регресс афатических и когнитивных нарушений, а также отсутствие тазовых расстройств, эпилептических припадков. Полное восстановление трудоспособности и бытовой активности
	Хороший (R 2)	13–14 баллов	Отсутствие подвижности имплантата, наличие незначительных косметических изъянов, не требующие дальнейшей коррекции, отсутствие послеоперационных осложнений. Значительное сохранение интеллектуально-мнестических функций и восстановление силы пораженной группы мышц до 3–4 баллов; значительный регресс (уменьшение площади гипестезии) чувствительных расстройств и рефлекторных нарушений с восстановлением функции тазовых органов; значительный регресс афатических и когнитивных нарушений, отсутствие эпилептических припадков. Полное восстановление трудоспособности и бытовой активности с ограничениями некоторых видов деятельности
	Удовлетворительный функционально значимый (R 3)	7–12 баллов	Наличие диастаза между имплантатом и краем костного дефекта, незначительная подвижность имплантата и наличие косметического изъяна, не требующего дальнейшей хирургической коррекции, отсутствие послеоперационных осложнений. Незначительное нарушение интеллектуально-мнестических функций и незначительное восстановление силы пораженной группы мышц, сохраняющиеся нарушения функции тазовых органов; частичная моторная или сенсорная афазия, эпилептические припадки, поддающиеся медикаментозному лечению. Частичное восстановление трудоспособности и бытовой активности

Окончание таблицы 1

Результаты	Оценка, баллы	Клиническая характеристика
Удовлетворительный функционально незначимый (R 4)	4–6 баллов	Наличие диастаза между имплантатом и краем костного дефекта, значительная подвижность имплантата и наличие косметического изъяна, послеоперационных осложнений, требующих дальнейшей хирургической коррекции. Отсутствие интеллектуально-мнестических функций и незначительная положительная динамика в неврологическом статусе, посттравматическая эпилепсия. Отсутствие восстановления трудоспособности и бытовой активности
Отрицательный (R 5)	3 балла	Наличие диастаза между имплантатом и краем костного дефекта, значительная подвижность имплантата и наличие косметического изъяна, с невозможностью хирургической коррекции, а также наличие послеоперационных осложнений, не позволяющих выполнение краниопластики. Отсутствие интеллектуально-мнестических функций и какой-либо динамики в неврологическом статусе, посттравматическая эпилепсия. Полное отсутствие восстановления трудоспособности и бытовой активности, с необходимостью постороннего ухода за пациентом

Результаты реконструктивных операций у пациентов с дефектами черепа оценивались по эффективности оперативного вмешательства.

Показатель эффективности рассчитывается как отношение количества пациентов с положительным функционально значимым результатом с учетом максимального анатомического, функционального восстановления и степени социальной адаптации (7–15 баллов) к общему количеству пациентов, которым выполнено данное оперативное вмешательство, умноженное на 100,0%. Показатель позволяет дать общую оценку результатов операций.

Результаты и их обсуждение. Положительные функционально значимые результаты получены у 127 из 127 оперированных. Отличные результаты (R1) отмечены у 77 (60,63%) оперированных, хорошие (R2) — у 28 (22,05%), удовлетворительные функционально значимые (R3) — у 22 (17,32%) оперированных.

Положительные функционально значимые результаты получены у 83 из 83 оперированных. Отличные результаты (R1) отмечены у 63 (75,9%) оперированных, хорошие (R2) — у 10 (12%), удовлетворительные функционально значимые (R3) — у 10 (12%) оперированных.

Положительные функционально значимые результаты получены у 69 из 69 оперированных. Отличные результаты (R1) отмечены у 29 (42%) оперированных, хорошие (R2) — у 14 (20,3%), удовлетворительные функционально значимые (R3) — у 26 (37,7%) оперированных.

Удовлетворительный функционально незначимый и отрицательный результаты, а также летальных случаев не выявлено ни в одной из групп.

Эффективность всех операций оценивали спустя 12–14 мес. после оперативно-го вмешательства.

Таблица 2. — Распределение результатов реконструктивных операций в зависимости от этиологии дефекта черепа

Этиологический фактор	Результат операции								
	группа 1			группа 2			группа 3		
	R 1	R 2	R 3	R 1	R 2	R 3	R 1	R 2	R 3
Вдавленный перелом, n = 18	0	1 (0,36%)	0	8 (2,9%)	0	0	8 (2,9%)	0	1 (0,36%)
Эпидуральная гематома, n = 26	4 (1,4%)	1 (0,36%)	0	13 (4,7%)	3 (1,1%)	0	2 (0,7%)	1 (0,36%)	2 (0,7%)
Субдуральная гематома, n = 156	54 (19,4%)	13 (4,7%)	15 (5,4%)	31 (11,1%)	4 (1,4%)	8 (2,9%)	15 (5,4%)	8 (2,9%)	8 (2,9%)
Внутри мозговая гематома, n = 22	5 (1,8%)	3 (1,1%)	3 (1,1%)	3 (1,1%)	0	1 (0,36%)	1 (0,36%)	2 (0,7%)	4 (1,4%)
Опухоль головного мозга, n = 24	8 (2,9%)	3 (1,1%)	4 (1,4%)	2 (0,7%)	1 (0,36%)	0	1 (0,36%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)
Сосудистая патология головного мозга, n = 16	6 (2,2%)	7 (2,5%)	0	0	0	0	1 (0,36%)	1 (0,36%)	1 (0,36%)
Опухоль костей черепа, n = 3	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1,1%)
Нагноение имплантата, n = 8	0	0	0	5 (1,8%)	2 (0,7%)	0	0	0	1 (0,36%)
Смещение имплантата, n = 3	0	0	0	1 (0,36%)	0	1 (0,36%)	0	0	1 (0,36%)
10, n = 3	0	0	0	0	0	0	1 (0,36%)	0	2 (0,7%)
Всего, n = 279	77 (27,6%)	28 (10%)	22 (7,9%)	63 (22,6%)	10 (3,6%)	10 (3,6%)	29 (10,4%)	14 (5%)	26 (9,3%)

Таблица 3. — Распределение результатов реконструктивных операций в зависимости от локализации дефекта черепа

Локализация	Результат операции								
	группа 1			группа 2			группа 3		
	R 1	R 2	R 3	R 1	R 2	R 3	R 1	R 2	R 3
Лобная, n = 35	8 (2,8%)	2 (0,7%)	4 (1,4%)	9 (3,2%)	1 (0,36%)	1 (0,36%)	4 (1,4%)	2 (0,7%)	4 (1,4%)
Лобно- орбитальная, n = 2	0	0	0	1 (0,36%)	0	0	1 (0,36%)	0	0
Лобно- височная, n = 40	19 (6,8%)	8 (2,8%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)	2 (0,7%)	0	2 (0,7%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)
Лобно- теменная, n = 7	1 (0,36%)	0	1 (0,36%)	1 (0,36%)	0	0	1 (0,36%)	0	3 (1,1%)
Височная, n = 19	6 (2,2%)	1 (0,36%)	0	5 (1,8%)	0	1 (0,36%)	3 (1,1%)	1 (0,36%)	2 (0,7%)
Височно- теменная, n = 103	28 (10%)	8 (2,8%)	8 (2,8%)	27 (9,7%)	5 (1,8%)	4 (1,4%)	9 (3,2%)	7 (2,5%)	7 (2,5%)
Лобно- теменно- височная, n = 23	6 (2,2%)	4 (1,4%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	1 (0,36%)	3 (1,1%)	2 (0,7%)	1 (0,36%)	2 (0,7%)
Теменная, n = 34	6 (2,2%)	3 (1,1%)	4 (1,4%)	9 (3,2%)	1 (0,36%)	1 (0,36%)	6 (2,2%)	1 (0,36%)	3 (1,1%)
Теменно- затылочная, n = 9	3 (1,1%)	1 (0,36%)	0	2 (0,7%)	0	0	1 (0,36%)	0	2 (0,7%)
Затылочная, n = 3	0	1 (0,36%)	0	2 (0,7%)	0	0	0	0	0
Множествен- ные двусторонние:									
Лобная, височно- теменная, n = 2	0	0	0	2 (0,7%)	0	0	0	0	0
Лобно- височная, височно- теменная, n = 1	0	0	1 (0,36%)	0	0	0	0	0	0
Височная, теменно- затылочная, n = 1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,36%)
Всего n = 279	77	28	22	63	10	10	29	14	26

Таблица 4. — Распределение результатов реконструктивных операций в зависимости от площади дефекта черепа

Размеры дефекта черепа	Результат операции								
	группа 1			группа 2			группа 3		
	R 1	R 2	R 3	R 1	R 2	R 3	R 1	R 2	R 3
<10 см ² , n = 2	0	0	0	1(0,36%)	0	0	0	0	1 (0,36%)
<30 см ² , n = 40	0	0	2 (0,7%)	22 (7,9%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)	5 (1,8%)	2 (0,7%)	4 (1,4%)
<60 см ² , n = 171	54 (19,4%)	18 (6,5%)	10 (3,6%)	30 (10,6%)	4 (1,4%)	5 (1,8%)	23 (8,2%)	9 (3,2%)	18 (6,5%)
>60 см ² , n = 66	23 (8,2%)	10 (3,6%)	10 (3,6%)	10 (3,6%)	4 (1,4%)	2 (0,7%)	1 (0,36%)	3 (1,1%)	3 (1,1%)
Всего, n = 279	77	28	22	63	10	10	29	14	26

Таблица 5. — Распределение результатов реконструктивных операций в зависимости от сроков краниопластики

Сроки	Результат операции								
	группа 1			группа 2			группа 3		
	R 1	R 2	R 3	R 1	R 2	R 3	R 1	R 2	R 3
Первичная, n = 3	0	0	0	0	1 (0,36%)	0	0	0	2 (0,7%)
Первично-отсроченная, n = 3	0	3 (1,1%)	0	0	0	0	0	0	0
Ранняя, n = 91	51 (18,3%)	12 (4,3%)	6 (2,2%)	9 (3,2%)	0	0	10 (3,6%)	3 (1,1%)	0
Поздняя, n = 182	26 (9,3%)	13 (4,7%)	16 (5,7%)	54 (19,4%)	9 (3,2%)	10 (3,6%)	19 (6,8%)	11 (3,9%)	24 (8,6%)
Всего, n = 279	77	28	22	63	10	10	29	14	26

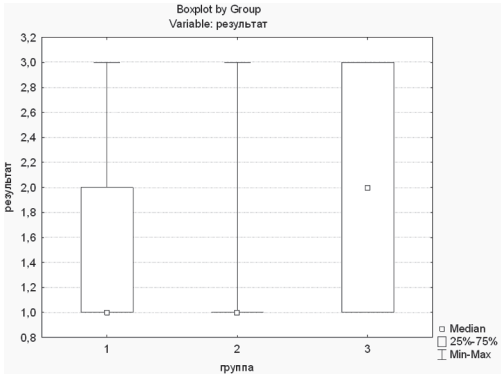


Таблица 6. — Распределение результатов реконструктивных операций у пациентов с дефектами черепа в зависимости вида трансплантатов

Результат операции	Вид краниопластики			pFisher's exact		
	группа 1, n = 127	группа 2, n = 83	группа 3, n = 69	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
R 1, n = 169	77 (60,7%)	63 (75,9%)	29 (42%)	0,0152	0,0095	0,000
R 2, n = 52	28 (22%)	10 (12,05%)	14 (20,3%)	0,0003	0,0245	0,1224
R 3, n = 58	22 (17,3%)	10 (12,05%)	26 (37,7%)	0,2004	0,0016	0,0002
Э, n = 279	127 (100%)	83 (100%)	69 (100%)			

При выполнении краниопластических операций число отличных результатов (R1) отмечалось в 77 (60,7%) случаях в 1-й группе, в 63 (75,9%) — во 2-й, в 29 (42%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов с отличными результатами была статистически значимо больше во 2-й группе, чем в 1 и 3-й группах ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,0152 и $p_{2,3}$ Fisher's exact = 0,0000). Выявлены также статистически значимые различия между группами пациентов 1 и 3-й групп ($p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,0095).

Число хороших результатов (R2) отмечалось в 28 (22%) случаях в 1-й группе, в 10 (12,5%) — во 2-й, в 14 (20,3%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов с хорошими результатами была статистически значимо больше в 1-й группе, чем во 2 и 3-й группах ($p_{1,2}$ Fisher's exact = 0,0003 и $p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,0245). Статистически значимых различий между пациентами 2 и 3-й групп не выявлено ($p_{2,3}$ Fisher's exact t = 0,1224).

Число удовлетворительных функционально значимых результатов (R3) отмечалось в 22 (17,3%) случаях в 1-й группе, в 10 (12,5%) — во 2-й, в 26 (37,7%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов с удовлетворительными функционально значимыми результатами была статистически значимо больше в 3-й группе, чем в 1 и 2-й группах ($p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,0016 и $p_{2,3}$ Fisher's exact = 0,0002). Статистически значимых различий между пациентами 1 и 2-й групп не выявлено ($p_{1,2}$ Fisher's exact t = 0,2004).

Эффективность (R1–R3) реконструктивных операций была статистически значимо меньше в 3-й группе, чем в 1 и 2-й группах (Mann–Whitney, U-test $p_{1,3}$ = 0,007, U = 3356,50 и $p_{2,3}$ = 0,0001, U = 1833,50). Статистически значимых различий в эффективности реконструктивных операций между пациентами 1 и 2-й групп не выявлено (Mann–Whitney, U-test $p_{1,2}$ = 0,0310, U = 4495,05).

Таблица 7. — Распределение осложнений в послеоперационном периоде

Вид осложнения	Вид краниопластики		
	группа 1, n = 127	группа 2, n = 83	группа 3, n = 69
Просвечивание имплантата, n = 1	0	1 (1,2%)	0
Смещение имплантата, n = 2	1 (0,8%)	0	1 (1,5%)
Эпидуральная гематома, n = 4	4 (3,2%)	0	0
Субдуральная гематома, n = 2	0	0	2 (2,9%)
Скопление экссудата, n = 11	0	0	11 (15,9%)
Внутричерепная гематома, n = 1	0	0	1 (1,5%)
Нагноение имплантата	0	0	0
Всего осложнений: 21	5 (4%)	1 (1,2%)	15 (21,8%)

Число осложнений отмечалось в 5 (4%) случаях в 1-й группе, в 1 (1,2%) случае во 2-й, в 15 (21,8%) — в 3-й группе. Доля наблюдений пациентов с послеоперационными осложнениями была статистически значимо больше в 3-й группе, чем во 1 и 2-й группах ($p_{1,3}$ Fisher's exact = 0,0003 и $p_{2,3}$ Fisher's exact = 0,0000). Статистически значимых различий между пациентами 1 и 2-й групп не выявлено ($p_{1,2}$ Fisher's exact t = 0,4063).

Основным из условий получения положительных результатов аутокраниопластических операций является выполнение их в максимально кратчайшие сроки после декомпрессивной трепанации с использованием сохраненного костного лоскута. Учитывая анатомическую особенность развития и строения костей черепа, их высокую резорбтивность, низкую степень регенерации, приобретенную в результате онтогенеза, отмечается частичная краевая (от 1 до 7 мм) резорбция (лизис) костного лоскута при выполнении поздних аутокраниопластических операций.

При ранней аутокраниопластике в 3 (4,2%) случаях наблюдался диастаз, при поздней — у 12 пациентов (21,8%) отмечалась частичная резорбция краев костного лоскута. Применение усовершенствованной методики с использованием гидроксиапатита позволило повысить эффективность аутокраниопластических операций на 15%.

Основным условием достижения положительных результатов краниопластических операций с использованием титановых имплантатов является плотное прилегание трансплантата к костному ложу реципиента по всей окружности путем дифференцированного подбора титанового имплантата с учетом локализации, величины и необходимой должной сферичности дефекта по данным краниографии, компьютерной томографии с учетом анатомических особенностей пораженного участка черепа.

Экономическая эффективность

Достижение экономического эффекта использования титановых имплантатов и аутоотрансплантатов при замещении дефектов черепа осуществляется за счет снижения прямых медицинских и косвенных затрат.

Затраты бюджетных средств на операцию и лечение пациентов с дефектами черепа, согласно нормам материальных и трудовых затрат, утвержденным директором ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» в 31.01.2013, с использованием аутоотрансплантатов составили 288,5 руб., с использованием титановых имплантатов — 277,9 руб., протакрила — 374,6 руб.

Снижение прямых медицинских затрат (direct costs) достигается путем экономии средств при уменьшении длительности пребывания пациентов в стационаре после операции. Экономия средств при уменьшении пребывания пациента в стационаре на один день составляет 1515600 руб. (средняя стоимость одного койко-дня в РНПЦ неврологии и нейрохирургии рассчитана в соответствии с Информационным письмом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 05-25/2314 от 22.07.2011 «О порядке учета и распределения расходов» за 6 мес. 2016 г.).

Следует подчеркнуть, что разработанные способы краниопластических операций с использованием титановых имплантатов являются импортозамещающей технологией. Создана новая импортозамещающая, валютосберегающая продукция с оптимальным соотношением качества и цены, которая в 2–4 раза ниже по стоимости зарубежных аналогов, что обеспечивает значительную экономию финансовых средств.

Снижение косвенных затрат (indirect costs) достигается за счет улучшения показателей инвалидизации посредством уменьшения экономических потерь, связанных с временной и стойкой нетрудоспособностью. Следует подчеркнуть, что большая часть пациентов с дефектами черепа — лица трудоспособного возраста, в котором на долю косвенных расходов, как правило, приходится большая часть общих затрат.

Таким образом, применение титановых имплантатов и аутоотрансплантатов у пациентов с дефектами черепа позволяет улучшить исходы лечения и является перспективным для широкого внедрения в клиническую практику.

Разработанные способы краниопластических операций с использованием титановых имплантатов и аутоотрансплантатов внедрены в клиническую практику всех нейрохирургических отделений Республики Беларусь.

Заключение:

1. Оценка результатов разработанных и внедренных нами краниопластических операций основывалась на изучении показателей эффективности (частоты получения положительного функционально значимого результата) и на определении восстановления анатомической целостности черепа, функционального восстановления и социальной адаптации пациентов, а также частоты развития возможных послеоперационных осложнений.

2. Краниопластические операции с использованием сохраненного костного лоскута являются эффективным методом хирургического лечения пациентов с дефектами черепа, при частичном лизисе краев аутооттранспланта и диастазе до 3 мм. В общей группе пациентов эффективность операции составляет 96,1%.

3. Применение усовершенствованного метода краниопластических операций с использованием сохраненного костного лоскута и гидроксиапатита позволяет повысить частоту получения отличных и хороших результатов с 85 (по стандартному методу) до 96,1% ($P<0,05$).

4. Установлена зависимость эффективности краниопластических операций с использованием аутооттрансплантатов от сроков хранения костного лоскута: выполнение реконструктивной операции позже 4 мес. приводит к частичному лизису кости, а диастаз более 3 мм приводит к ухудшению ее результатов ($P<0,05$).

5. Краниопластические операции с использованием титановых имплантатов являются эффективным методом хирургического лечения пациентов с дефектами черепа. В общей группе пациентов эффективность операции составляет 98,8%.

6. Результаты анатомического восстановления дефектов черепа с использованием титановых имплантатов не зависят от срока выполнения краниопластики.

7. Установлена зависимость эффективности анатомического восстановления черепа с использованием титановых имплантатов от размеров, локализации, формы дефектов и состояния мягких тканей:

- эффективность операции выше при использовании титановой пластины типа «паутинка» у пациентов с дефектами черепа малых (до 10 см²) и средних (до 30 см²) размеров простой формы лобно-теменной, теменной и теменно-затылочной локализации;

- эффективность операции выше при использовании титановой пластины типа «просечка» у пациентов с дефектами черепа средних (до 30 см²) и больших (до 60 см²) размеров простой формы теменной, височной и затылочной локализации;

- эффективность операции выше при использовании титановой пластины типа «сетка» у пациентов с дефектами черепа от малых (до 10 см²) до обширных (более 60 см²) размеров простой формы и любой локализации (в т. ч. краниоорбитальной); кроме того, ее использование оправдано у пациентов с постлучевыми некротическими ожоговыми изменениями мягких тканей области дефекта.

8. Краниопластические операции с использованием протакрила являются традиционным эффективным методом хирургического лечения пациентов с дефектами черепа. В общей группе пациентов эффективность операции составляет 78,3%.

9. Результаты анатомического восстановления дефектов черепа с использованием протакрила не зависят от срока выполнения краниопластики.

10. Установлена зависимость эффективности краниопластических операций с использованием протакрила от локализации костного дефекта: выполнение реконструктивной операции в лобной и лобно-височной области приводит к подвижности и инфицированию имплантата, необходимость повторной операции ($P<0,05$).

11. Установлена зависимость эффективности краниопластических операций с использованием протакрила от размеров и формы костного дефекта: выполнение реконструктивной операции при больших и гигантских дефектах, а также дефектах сложной формы приводит к неудовлетворительным косметическим результатам ($P<0,05$).

EXPERIENCE OF USE OF AUTOGRAFTS AND EXPLANTS IN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF DEFECTS OF THE SKULL

Schemelev A.V.

*State Institution "Republican Science & Practice Centre for Neurology & Neurosurgery",
Minsk, Republic of Belarus*

The article describes the problem of rehabilitation treatment of the patients with a skull defect. The researches were performed in order to improve on cranioplasty technique. The study contains certain results of reconstructive interventions using different types of plastic materials and their economical assessment.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Исследование зрительных вызванных потенциалов с применением хроматического и ахроматического шахматного паттерна у пациентов с болезнью Паркинсона <i>Аленикова О.А., Лихачев С.А., Рыбакова В.Д.</i>	3
Когнитивные вызванные потенциалы (Р300) в оценке эффективности мануальной терапии у пациентов с рецидивирующими вертеброгенными поясничными дорсалгиями <i>Анацкая Л.Н., Свинковская Т.В., Забаровский В.К.</i>	8
Влияние на результаты комбинированного лечения глиом головного мозга периоперационных диагностических и хирургических технологий <i>Аиуоров Р.Г.</i>	15
Алгоритм применения мануальной терапии у пациентов с синдромом позвоночной артерии <i>Борисенко А.В.</i>	22
Спекл-оптическая характеристика биомеханических и микрогемодинамических нарушений у пациентов с травматическим повреждением нервов верхних конечностей с нейропатическим болевым синдромом <i>Василевская Л.А., Нечипуренко Н.И.</i>	28
Исходы при хирургическом лечении пациентов с первичными внутримозговыми кровоизлияниями <i>Головко А.М., Смеянович А.Ф.</i>	38
Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при нейрохирургических вмешательствах <i>Забродец Г.В., Змачинская О.Л., Талабаев М.В., Алексеевец В.В., Терехов В.С., Лихачев С.А., Чернуха Т.Н., Буняк А.Г.</i>	45
Применение фазоконтрастной мрт при гидроцефалии у детей <i>Каленчик С.И., Пархач Л.П., Талабаев М.В., Босякова Е.В., Титовец Э.П., Смеянович А.Ф.</i>	51
Эндоваскулярное лечение спинальной дуральной артериовенозной фистулы, случай из практики <i>Капачевич С.В., Смеянович А.Ф., Тельцов Г.В., Кисурин Е.В., Танин А.Л.</i>	60
Кетогенная диета в лечении первичных злокачественных опухолей головного мозга <i>Куликова С.Л.</i>	67
Видеоанализ движений в диагностике и терапии болей в нижней части спины <i>Лихачев С.А., Вацилин В.В., Гурский И.С., Еленская С.В.</i>	73
Роль длительного мониторинга ЭЭГ в дифференциальной диагностике пароксизмальных состояний у взрослых: обзор литературы <i>Лихачев С.А., Веевник Е.В., Терехов В.С., Свинковская Т.В.</i>	78

Клинико-генетическая характеристика пациентов с хореей Гентингтона в Республике Беларусь <i>Лихачев С.А., Плешко И.В., Якуц О.А.</i>	85
Нарушения дыхания во сне у пациентов с болезнью Паркинсона по данным полисомнографии <i>Лихачев С.А., Савицкий И.С.</i>	91
Отбор пациентов с болезнью Паркинсона для стереотаксического оперативного лечения с применением хронической стимуляции глубоких структур головного мозга в Республике Беларусь <i>Лихачев С.А., Буняк А.Г., Марьенко И.П., Ващилин В.В., Алексеев В.В.</i>	96
Распространенность начальных форм хронических цереброваскулярных заболеваний <i>Лихачев С.А., Луцкий А.В.</i>	103
Анатомо-морфологические и патобиохимические предпосылки развития симптоматической эпилепсии при цереброваскулярной патологии <i>Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Трушель Н.А., Пашковская И.Д., Змачинская О.Л., Василевская Л.А.</i>	107
Динамика клинико-метаболических и функциональных нарушений у пациентов с травматическим повреждением плечевого сплетения и нервов верхних конечностей с нейропатическим болевым синдромом в условиях комплексного лечения <i>Нечипуренко Н.И., Танин А.Л., Пашковская И.Д., Василевская Л.А., Змачинская О.Л., Ходулев В.И.</i>	118
Влияние повышения жесткости сосудистой стенки на состояние когнитивных функций при артериальной гипертензии <i>Павловская Т.С., Сидорович Э.К., Ливенцева М.М., Астапенко А.В., Черняк С.В., Дымковская М.Н.</i>	127
Эффективность лечения пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями, ассоциированными с герпетическими вирусами и клещевым спирохетозом <i>Ровбуть С.М.</i>	136
Роль некоторых маркеров дисфункции эндотелия в диагностике и предикции осложнений у пациентов с аневризмами сосудов головного мозга <i>Рубахов А.М., Сидорович Р.Р., Змачинская О.Л., Станкевич С.К.</i>	146
Концентрация нейрон-специфической енолазы и состояние про- и антиоксидантной системы при боковом амиотрофическом склерозе <i>Рушкевич Ю.Н., Пашковская И.Д., Лихачев С.А., Юдицкая В.М.</i>	150
Эндоскопическая хирургия базальных ликворных фистул <i>Станкевич С.К., Шанько Ю.Г., Смянович А.Ф., Журавлев В.А., Рубахов А.М.</i> ...	155
К вопросу о выборе оптимального временного интервала между предоперационной внутрисосудистой эмболизацией и удалением опухолей головного мозга <i>Тельцов Г.В., Беззубик С.Д., Шанько Ю.Г., Капацевич С.В., Кисурин Е.В.</i>	160

Современные фармакоэпидемиологические исследования в неврологии <i>Чернуха Т.Н., Лихачев С.А., Гавриленко Л.Н.</i>	<i>165</i>
Актуальные вопросы краниопластических операций у пациентов с дефектами черепа <i>Щемелев А.В., Сидорович Р.Р., Сельский М.С., Борисейко А.В.</i>	<i>172</i>
Опыт использования аутотрансплантатов и экплантатов в реконструктивной хирургии дефектов черепа <i>Щемелев А.В.</i>	<i>184</i>

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ**

Рецензируемый сборник научных трудов
Основан в 1999 г.

Выпуск 19

Ответственный за выпуск О.С. Капранова
Редактор О.С. Капранова
Верстка С.Л. Абрамович, О.С. Капранова
Обработка иллюстраций Д.В. Сивуров

Подписано в печать 14.11.2016. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Ризография. Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 11,74. Уч.-изд. л. 12,12.
Тираж 100 экз. Заказ № 11.

Выпущено по заказу ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение
«Республиканская научная медицинская библиотека».
Свидетельства о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№1/340 от 02.06.2014, № 2/186 от 12.07.2016.
Ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск.
Тел./факс: 216-23-33.
E-mail: med@med.by
www.med.by