Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

Восточная Европа

2025, том 15, № 2

Neurology and Neurosurgery Eastern Europe

International Scientific Journal

2025 Volume 15 Number 2

Екатерина Шалкина и Жюльен Фавро в балете «Ромео и Джульетта».
Хореография Мориса Бежара, музыка Дюка Эллингтона.
Benois de la Danse 2016 Gala, сцена Большого театра в Москве, май 2016 года.

ISSN 2226-0838 (Print)
ISSN 2414-3588 (Online)

9 772226 083006

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия Восточная Европа

International Scientific Journal

Neurology and Neurosurgery Eastern Europe

Nevrologija i Nejrohirurgija Vostochnaja Evropa

neuro.recipe.by

2025, том 15, № 2 **2025 Volume 15 Number 2**

Основан в 2011 г. Founded in 2011

Беларусь

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь
2 декабря 2011 г.
Свидетельство № 459

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

Редакция:
Директор Л.А. Евтушенко
Выпускающий редактор А.В. Жабинский
Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Технический редактор Д.В. Нужин

Адрес:
220035, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5
Тел.: +375 17 322 16 59
e-mail: neuro@recipe.by

Подписка
В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь):
индивидуальный индекс – 01234, ведомственный индекс – 012342

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэйтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте neuro.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 05.06.2025
Формат 70×100 $^{1}/_{16}$ (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 1000 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие «Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23-94, г. Минск.
ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2025
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Belarus

The journal is registered
by the Ministry of information of the Republic of Belarus
on December 2, 2011
Certificate No. 459

Founders:
UE "Professional Editions",
SI "Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery"

Editorial office:
Director L. Evtushenko
Executive editor A. Zhabinski
Head of advertising and marketing department M. Koval
Technical editor D. Nuzhin

Address:
67 Timiryazev st., office 1103, Minsk,
220035, Republic of Belarus, P.O. box 5
Phone: +375 17 322-16-59
e-mail: neuro@recipe.by

Subscription
In the catalog of the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus):
individual index – 01234, departmental index – 012342

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieitiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on neuro.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Sent for the press: 05.06.2025
Format 70×100 $^{1}/_{16}$ (165×240 mm)
Litho
Circulation is 1000 copies
Order No.

Printed in printing house

© "Neurology and Neurosurgery Eastern Europe"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.
© UE "Professional Editions", 2025
© Design and decor of UE "Professional Editions", 2025

Главные редакторы:
Рушкевич Юлия Николаевна, д.м.н., доц., главный научный сотрудник неврологического отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии (Беларусь)
Бельская Галина Николаевна, д.м.н., проф., заслуженный врач Российской Федерации, заведующая Многопрофильным клинико-диагностическим центром Российского центра неврологии и нейронаук (Россия)

Заместители главных редакторов:
Пашковская Ирина Дмитриевна, к.б.н., доц., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии нервной системы Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии (Беларусь)
Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., проф., руководитель и главный научный сотрудник 2-го неврологического отделения Российского центра неврологии и нейронаук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Российского университета медицины (Россия)

Ответственный секретарь
Кочеткова Яна Олеговна (Россия)

Редакционная коллегия:
Алексеенко Ю.В., к.м.н., доц., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Астапенко А.В., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)
Гнедовская Е.В., д.м.н., Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)
Гринь А.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Гуща А.О., д.м.н., проф., проф. РАН, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)
Иллариошкин С.Н., д.м.н., проф., акад. РАН, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)
Капацевич С.В., к.м.н., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)
Короткевич Е.А., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)
Кулеш С.Д., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Нечипуренко Н.И., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)
Сидорович Р.Р., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)
Смычек В.Б., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации (Минск, Беларусь)
Танашян М.М., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)
Танин А.Л., к.м.н., доц., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Федин А.И., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Федулов А.С., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Хмара М.Е., д.м.н., Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (Минск, Беларусь)
Шалькевич Л.В., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Шанько Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:
Алифирова В.М., д.м.н., проф., Сибирский государственный медицинский университет (Томск, Россия)
Баранцевич Е.Р., д.м.н., проф., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)
Васенина Е.Е., д.м.н., доц., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)
Власов П.Н., д.м.н., проф., Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н.А. Семашко Российского университета медицины (Москва, Россия)
Волкова Л.И., д.м.н., проф., Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)
Воробьева О.В., д.м.н., проф., Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Голубев В.Л., д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Живолупов С.А., д.м.н., проф., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Курушина О.В., д.м.н., проф., Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Машин В.В., д.м.н., проф., Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (Ульяновск, Россия)
Мигланэ Э., проф., Университетская клиническая больница имени Паула Страдыня (Рига, Латвия)
Миллер А., проф., Университетская клиническая больница имени Паула Страдыня (Рига, Латвия)
Мирджураев Э.М., д.м.н., проф., Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан)
Нургужаев Е.С., д.м.н., проф., Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан)
Прокопенко С.В., д.м.н., проф., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия)
Путилина М.В., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Смагина И.В., д.м.н., проф., Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул, Россия)
Спирин Н.Н., д.м.н., проф., Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Табеева Г.Р., д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Федорова Н.В., д.м.н., проф., Центр экстрапирамидных и когнитивных расстройств (Москва, Россия)
Федотова Е.Ю., д.м.н., доц., Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)
Хильц М., проф., Университет Эрлангена – Нюрнберга (Эрланген, Германия)
Чутко Л.С., д.м.н., проф., Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург, Россия)
Шабалов В.А., д.м.н., проф., Федеральный центр нейрохирургии (Тюмень, Россия)
Шваб С., проф., Университет Эрлангена – Нюрнберга (Эрланген, Германия)
Яхно Н.Н., д.м.н., проф., акад. РАН, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Рецензируемое издание
Включено в базы данных Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.
Включено в перечни Высших аттестационных комиссий Республики Беларусь и Российской Федерации.
Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.
Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.
В оформлении обложки использовано фото с сайта jackdevant.com.

Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия Восточная Европа

International Scientific Journal

Neurology and Neurosurgery Eastern Europe

Nevrologija i Nejrohirurgija Vostochnaja Evropa

neuro.recipe-russia.ru

2025, том 15, № 2 **2025 Volume 15 Number 2**

Основан в 2011 г. Founded in 2011

Россия

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 25 августа 2023 г.
Реестровая запись ПИ № ФС77-85798

Учредитель и издатель
ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:
Директор А.В. Сакмаров
Главный редактор Г.Н. Бельская

Адрес редакции и издателя:
214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катынское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 515923
e-mail: neuro@recipe.by

Подписка
В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэйтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте neuro.recipe-russia.ru, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 05.06.2025
Дата выхода в свет: 16.06.2025
Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 3000 экз.
Заказ №
16+

Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие «Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23-94, г. Минск.
ЛП №38200000006490 от 12.08.2013

© «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

Russia

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor) on August 25, 2023
Registry entry ПИ No. ФС77-85798

Founder and Publisher
LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:
Director A. Sakmarov
Editor-in-Chief G. Belskaya

Editorial and publisher address:
214522, Smolensk region, Smolensk district,
rural settlement Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
Phone: +7 4812 515923
e-mail: neuro@recipe.by

Subscription
In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieitiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on neuro.recipe-russia.ru, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Sent for the press: 05.06.2025
Release date: 16.06.2025
Format 70×100 1/16 (165×240 mm)
Litho
Circulation is 3000 copies
Order No.
16+

The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Printed in printing house

© "Neurology and Neurosurgery Eastern Europe"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.
© LLC «Vilin – Professional Editions», 2025

Editors-in-Chief:
Yulia N. Rushkevich, Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Chief Researcher of the Neurological Department of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Belarus)
Galina N. Belskaya, Dr. of Med. Sci., Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Multidisciplinary Clinical and Diagnostic Center of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (Russia)

Deputy Editors-in-Chief:
Irina D. Pashkovskaya, Cand. of Biol. Sci., Assoc. Prof., Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the Nervous System of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Belarus)
Marina Yu. Maximova, Dr. of Med. Sci., Prof., Head and Chief Researcher of the 2nd Neurology Department of the Russian Center of Neurology and Neurosciences, Professor of the Department of Nervous Diseases of the Dental Faculty of the Russian University of Medicine (Russia)

Executive Secretary
Yana O. Kochetkova (Russia)

Editorial Board:
Alekseenko Yu., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Astapenko A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)
Chmara M., Dr. of Med. Sci., Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (Minsk, Belarus)
Fedin A., Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Fedulov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Gnedovskaya E., Dr. of Med. Sci., Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)
Grin A., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of the Russian Academy of Sciences, Russian University of Medicine (Moscow, Russia)
Gushcha A., Dr. of Med. Sci., Prof., Prof. of the Russian Academy of Sciences, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)
Illarioshkin S., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of the Russian Academy of Sciences, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)
Kapacevich S., Cand. of Med. Sci., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)
Korotkevich E., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)
Kulesh S., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Nechipurenko N., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)
Shalkevich L., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Shan'ko Yu., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Sidorovich R., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)
Smychek V., Dr. of Med. Sci., Prof., National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation (Minsk, Belarus)
Tanashyan M., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of the Russian Academy of Sciences, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)
Tanin A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial Council:
Alifirova V., Dr. of Med. Sci., Prof., Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)
Barancevich E., Dr. of Med. Sci., Prof., Pavlov University (St. Petersburg, Russia)
Chutko L., Dr. of Med. Sci., Prof., Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)
Fedorova N., Dr. of Med. Sci., Prof., Center of Extrapyramidal Diseases (Moscow, Russia)
Fedotova E., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)
Golubev V., Dr. of Med. Sci., Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Hilz M., Prof., University of Erlangen–Nuremberg (Erlangen, Germany)
Kurushina O., Dr. of Med. Sci., Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Mashin V., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Medicine, Ecology and Physical Education of the Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)
Miglane E., Prof., Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (Riga, Latvia)
Miller A., Prof., Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (Riga, Latvia)
Mirdzhuraev E., Dr. of Med. Sci., Prof., Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers (Tashkent, Uzbekistan)
Nurguzhayev E., Dr. of Med. Sci., Prof., Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan)
Prokopenko S., Dr. of Med. Sci., Prof., Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)
Putilina M., Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Schwab S., Prof., University of Erlangen–Nuremberg (Erlangen, Germany)
Shabalov V., Dr. of Med. Sci., Prof., Federal Center for Neurosurgery (Tyumen, Russia)
Smagina I., Dr. of Med. Sci., Prof., Altai State Medical University (Barnaul, Russia)
Spirin N., Dr. of Med. Sci., Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)
Tabeeva G., Dr. of Med. Sci., Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Vasenina E., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia)
Vlasov P., Dr. of Med. Sci., Prof., Scientific and Educational Institute of the Clinical Medicine named after N.A. Semashko of the Russian University of Medicine (Moscow, Russia)
Volkova L., Dr. of Med. Sci., Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)
Vorobeva O., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Yahno N., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of the Russian Academy of Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Zhivolupov S., Dr. of Med. Sci., Prof., Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia)

Peer-Reviewed Edition
Included in the databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.
Included in the lists of the Higher Attestation Commissions of the Republic of Belarus and the Russian Federation.
Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.
Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.
Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "As advertisement" are advertisers.
Photo from jackdevant.com was used in the cover design.

Уважаемые коллеги, читатели!

Уже почти два года журнал «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа» плодотворно работает в России. Благодаря профессионализму и опыту авторов, рецензентов и редакции издание успешно справляется со своей миссией – информированием медицинского сообщества о новейших достижениях и результатах актуальных исследований в области неврологии и нейрохирургии. Наука и медицина не стоят на месте. Появление инновационных методик терапии и диагностики болезней, внедрение передовых технологий подробно отражаются на страницах журнала.

Этот номер выходит в преддверии одного из главных событий в мире нейронаук – «Нейрофорума-2025». Организатором традиционно выступает Российский центр неврологии и нейронаук – основной научно-исследовательский и лечебно-диагностический центр страны. Председатель научного комитета форума – Михаил Александрович Пирадов, академик РАН, вице-президент РАН, директор Российского центра неврологии и нейронаук.

В 2025 году «Нейрофорум» пройдет 18–19 июня и будет приурочен к 80-летию Российского центра неврологии и нейронаук. Ежегодно в его работе принимают участие специалисты не только из России, Беларуси, но и из других стран. Это прекрасная площадка для обмена опытом, получения новых знаний, расширения профессиональных связей.

На мероприятии будут освещаться самые актуальные темы: цереброваскулярная патология, эпилепсия, фундаментальная и трансляционная неврология, современная концепция функциональной нейрохирургии и многие другие.

Мы благодарим всех авторов нашего журнала и надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество. Организаторам и участникам «Нейрофорума-2025» желаем успехов в проведении мероприятия!

Главный редактор в России
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач Российской Федерации
Галина Николаевна Бельская

Уважаемые коллеги, читатели и авторы!

Для меня большая честь представить вам 2-й номер журнала «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа» за 2025 год – теперь уже в качестве главного редактора в Беларуси. Это не только высокая ответственность, но и возможность продолжить традиции издания, основанного более десяти лет назад издательством «Профессиональные издания» и профессором Сергеем Алексеевичем Лихачевым. Благодаря его профессионализму и авторитету в неврологическом сообществе журнал стал платформой для обмена передовыми знаниями, объединяя специалистов Беларуси, России, Азербайджана, Узбекистана и других стран Восточной Европы и Азии.

В этот выпуск мы поместили материалы, отражающие актуальные достижения в области неврологии и нейрохирургии: результаты научных исследований острой и хронической цереброваскулярной патологии, инновационные подходы к восстановлению ликвородинамики у недоношенных детей, клинический случай ботулинотерапии опистотонуса в детском возрасте; оригинальные исследования по диагностике, лечению, экспертизе заболеваний периферической нервной системы, определению маркеров ранних нарушений дыхания у пациентов с миастенией гравис. Представлен анализ редкого клинического наблюдения иммуноопосредованных кохлеовестибулярных нарушений, а также случай гипертрофической оливарной дегенерации в рубрике «Нейрогалерея». И, конечно, обзоры современных концепций по проблеме психологии хронической боли и ботулинотерапии хронической мигрени.

Особое внимание мы уделяем этике публикаций. Как и прежде, все статьи рецензируются ключевыми экспертами в своих областях, исследования соответствуют принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и требованиям к гуманному обращению с лабораторными животными. Мы также поддерживаем политику открытости, исключая конфликты интересов и поощряя междисциплинарный диалог.

Приоритетами нашего журнала являются:

1. Расширение международного сотрудничества – привлечение авторов из новых регионов и индексация в ведущих базах данных.
2. Повышение доступности – электронная версия журнала остается бесплатной, а печатные экземпляры распространяются через почтовые отделения.
3. Инновационные подходы к подаче материала – внедрение мультимедийных форматов и открытых дискуссий.

Мы будем продолжать развивать эти три ключевых направления и надеемся на крепкое плодотворное сотрудничество с нашими авторами и читателями!

Главный редактор в Беларуси
доктор медицинских наук, доцент
Юлия Николаевна Рушкевич

Оригинальные исследования
Галиевская О.В.
Маркеры ранних нарушений дыхания у пациентов с миастенией гравис 191

Усова Н.Н., Сереброва Е.В.
Особенности нейротрофинового обмена у пациентов с инсультом в остром и восстановительном периодах 201

Глеб О.В., Чернуха Т.Н.
Эффективность и безопасность лечения абоботулотоксином хронической мигрени 213

Самочерных К.А., Волкодав О.В., Зинченко С.А., Волкодав С.О.
Субгалеальное вентрикуло-субарахноидальное стентирование: лечебный комплекс для восстановления ликвородинамики у недоношенных детей 221

Ходулев В.И., Кобылко О.В., Ковалев А.А.
Клиническая и электронейромиографическая характеристика пациентов с радикулопатией L5 230

Смычек В.Б., Овсянник Ю.А., Чапко И.Я.
Применение контекстовых факторов в экспертно-реабилитационной диагностике нарушений у пациентов с тазовой дисфункцией при посттравматическом и дегенеративном стенозе позвоночного канала 244

Обзоры и лекции
Медведев В.А., Кичерова О.А., Ахмадеева Л.Р., Рейхерт Л.И., Кичерова К.П., Доян Ю.И., Горбачевский А.В., Ахмадеева Э.Н.
Гендерные особенности сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии: обзор литературы 251

Протько Н.Н., Ситник Г.Д.
Психология хронической боли: обзор литературы 263

Клинический случай
Марьенко И.П., Поддубный А.А., Брант Е.В., Клебан А.В.
Иммуноопосредованные кохлеовестибулярные нарушения: клинический случай 275

Яковлев А.Н., Шалькевич Л.В., Чернуха Т.Н., Сташков А.К., Хорликова О.А.
Ботулинотерапия опистотонуса в детском возрасте: клинический случай 284

Шураева Е.Ю., Курман В.И.
Особенности клинической картины при остром нарушении мозгового кровообращения в бассейне артерии Першерона: клинический случай 293

Применение лекарственных средств
Бельская Г.Н.
Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с церебральным инсультом 301

Бойко А.В.
Патофизиологические основы современного алгоритма эффективной терапии инсульта: обзор литературы 312

Нейрогалерея
Усова Н.Н., Рушкевич Ю.Н., Айшат С.М., Апанович М.А., Антоненко Д.А.
Случай гипертрофической оливарной дегенерации после кровоизлияния в ствол мозга: краткое сообщение 319

Чернуха Т.Н., Концевич С.А., Сидорович Э.К., Линник О.В., Миронов С.А., Щемелев А.В., Рахмонов Э.Ш.
Нормотензивная гидроцефалия Хакима – Адамса: краткое сообщение 324

IN THE ISSUE

Original Research
Galievskaya O.
Markers of Early Respiratory Disturbances in Myasthenia Gravis Patients 192

Usava N., Serebrova E.
Features of Neurotrophin Metabolism in Stroke Patients in the Acute and Recovery Periods 202

Hleb V., Charnukha T.
Efficacy and Safety of Abobotulinumtoxin Treatment for Chronic Migraine 214

Samochernykh K., Volkodav O., Zinchenko S., Volkodav S.
Subgaleal Ventriculo-Subarachnoid Stenting Complex for Restoring Cerebrospinal Fluid Dynamics in Premature Infants 222

Khodulev V., Kabylka A., Kovalev A.
Clinical and Electroneuromyographic Characteristics of Patients with L5 Radiculopathy 231

Smychek V., Ovsyannik Yu., Chapko I.
Application of Contextual Factors in Expert and Rehabilitation Diagnostics of Disorders in Patients with Pelvic Dysfunction in Post-Traumatic and Degenerative Spinal Stenosis 245

Reviews and Lectures
Medvedev V., Kicherova O., Akhmadeeva L., Reikhert L., Kicherova K., Doyan Y., Gorbachevskii A., Akhmadeeva E.
Gender-Specific Features of Cardiovascular and Cerebrovascular Pathology: A Literature Review 252

Protko N., Sitnik G.
Chronic Pain Psychology: A Literature Review 264

Case Report
Maryenko I., Poddubnyy A., Brant E., Kleban H.
Immune-Mediated Cochleovestibular Disorders: A Case Report 276

Yakovlev A., Shalkevich L., Charnukha T., Stashkov A., Khorlikova O.
Botulinotherapy of Opisthotonus in Children: A Case Report 285

Shurayeva E., Kurman V.
Features of the Clinical Picture in Acute Cerebrovascular Accident in the Percheron Artery Basin: A Case Report 294

The Use of Medicines
Belskaya G.
Modern Neuroprotection in Comprehensive Treatment of Patients with Cerebral Stroke 302

Boika A.
Pathophysiological Background of a Modern Algorithm for Effective Stroke Therapy: A Literature Review 312

Neurogallery
Usava N., Rushkevich Yu., Aishath S., Apanovich M., Antonenko D.
A Case of Hypertrophic Olivary Degeneration after Brainstem Haemorrhage: A Brief Report 320

Charnukha T., Kontsevich S., Sidorovich E., Linnik O., Mironov S., Shchemelev A., Rakhmonov E.
Hakim-Adams Normal Pressure Hydrocephalus: A Brief Report 324

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.038

Галиевская О.В.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Маркеры ранних нарушений дыхания у пациентов с миастенией гравис

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 14.03.2025
Принята: 02.06.2025
Контакты: olga-mx@mail.ru

Резюме

Введение. Трудность своевременной диагностики нарушений дыхания при миастении гравис (МГ) можно объяснить отсутствием характерных жалоб на ранних стадиях процесса и игнорированием неспецифических проявлений ухудшения респираторной функции. Поиск маркеров ранних нарушений дыхания имеет ключевое значение для выявления и последующей коррекции расстройств дыхания в их дебюте.
Цель. Установить маркеры ранних дыхательных нарушений при МГ на основании изучения параметров спирометрии и УЗИ респираторных мышц у пациентов со стационарным типом течения заболевания.
Материалы и методы. Спирометрия проведена у 66 пациентов с МГ: 22 (33%) мужчин и 44 (67%) женщин. Группу контроля составил 31 пациент без признаков нервно-мышечных заболеваний и поражения органов дыхания, группы сопоставимы по полу (χ^2=0,01, p=0,916), возрасту (U=811,5, Z=1,63, p=0,10), индексу массы тела (U=895,0, Z=–0,98, p=0,32). УЗИ респираторных мышц было выполнено у 25 пациентов с МГ: 8 (32%) мужчин и 17 (68%) женщин. Группу контроля составили 35 пациентов без признаков нервно-мышечных заболеваний и поражения органов дыхания, группы сопоставимы по полу (χ^2=0,03, p=0,853) и возрасту (U=393,5, Z=0,65, p=0,514).
Результаты. Среди пациентов с МГ без клинических проявлений нарушений дыхания по данным спирометрии снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) было выявлено у 41 (62%) пациента. При МГ значимо ниже были параметры: ЖЕЛ (U, p<0,001), ФЖЕЛ – форсированной жизненной емкости легких (U, p<0,001), объема форсированного выдоха за первую секунду (U, p<0,001). По данным ROC-анализа пороговый уровень ЖЕЛ составил ≤78% (AUC 0,72 (ДИ 0,62–0,81); p=0,001) при чувствительности 56% и специфичности 87%. Пороговый уровень ФЖЕЛ составил ≤89% (AUC 0,71 (ДИ 0,61–0,79); p=0,001) при чувствительности 56% и специфичности 87%. По данным УЗИ дыхательных мышц у пациентов с МГ значимо ниже были размеры МП – межреберных промежутков (U, p<0,05), подвижности диафрагмы при глубоком дыхании справа (U, p=0,049), коэффициента утолщения диафрагмы слева (U, p=0,003). По данным ROC-анализа установлены пороговые значения высоты МП: на выдохе справа 1,9 см и ниже (слева – 2,06 см и ниже), при спокойном вдохе справа 2,11 см и ниже (слева – 2,12 см и ниже), при глубоком вдохе справа 2,4 см и ниже (слева – 2,37 см и ниже).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Заключение. Значимые ухудшения параметров спирометрии и УЗИ у обследованных пациентов указывают на наличие субклинических нарушений функции респираторной системы, которые недооцениваются. В нашем исследовании установлены маркеры ранних нарушений дыхания, которые необходимы для выявления и коррекции расстройств дыхания на ранних стадиях.
Ключевые слова: миастения гравис, субклинические дыхательные нарушения, спирометрия, УЗИ, дыхательные мышцы, маркеры дыхательных нарушений

Galievskaya O.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Markers of Early Respiratory Disturbances in Myasthenia Gravis Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 14.03.2025
Accepted: 02.06.2025
Contacts: olga-mx@mail.ru

Abstract

Introduction. Difficulties in timely diagnosis of respiratory disturbances in myasthenia gravis (MG) can be explained by the lack of specific complaints in the early stages of the process and neglect of nonspecific manifestations of respiratory function deterioration. Searching for markers of early respiratory disturbances is of key importance for identifying and subsequently correcting respiratory disturbances at their onset.
Purpose. To establish markers of early respiratory disturbances in MG based on the study of spirometry parameters and ultrasound of the respiratory muscles.
Materials and methods. Spirometry was performed in 66 MG patients: 22 (33%) men and 44 (67%) women. The control group consisted of 31 patients without signs of neuromuscular diseases and respiratory damage; the groups were comparable by sex (χ^2=0.01, p=0.916), age (U=811.5, Z=1.63, p=0.10), and body mass index (U=895.0, Z=–0.98, p=0.32). Ultrasound of the respiratory muscles was performed in 25 MG patients: 8 (32%) men and 17 (68%) women. The control group consisted of 35 patients without signs of neuromuscular diseases and respiratory damage; the groups were comparable by sex (χ^2=0.03, p=0.853) and age (U=393.5, Z=0.65, p=0.514).
Results. According to spirometry data among MG patients without clinical manifestations of respiratory disorders a decrease in vital lung capacity (VC) was detected in 41 (62%) patients. At MG the parameters were significantly lower: VC (U, p<0.001), FVC – forced vital lung capacity (U, p<0.001), forced exhalation volume in the first second (U, p<0.001). According to the ROC analysis the threshold level of VC was ≤78% (AUC 0.72 (CI 0.62–0.81); p=0.001) with sensitivity of 56% and specificity of 87%. The threshold level of FVC was ≤89% (AUC 0.71 (CI 0.61–0.79); p=0.001) with sensitivity of 56% and specificity of 87%. According to ultrasound of the respiratory muscles in MG patients the size of IcS (intercostal spaces) (U, p<0.05), the mobility of the diaphragm during deep breathing

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

on the right (U, p=0.049) and the thickening coefficient of the diaphragm on the left (U, p=0.003) were significantly lower. According to the ROC analysis the threshold values of IcS were established: on exhalation 1.9 cm and below on the right (2.06 cm and below on the left), on calm inspiration 2.11 cm and below on the right (2.12 cm and below on the left), and on deep inspiration 2.4 cm and below on the right (2.37 cm and below on the left).

Conclusion. Significant worsening of spirometry and ultrasound parameters in the examined patients indicates the presence of subclinical respiratory system dysfunctions that are underestimated. Our study established markers of early respiratory disturbances which are required for detecting and correcting respiratory disturbances at early stages.

Keywords: myasthenia gravis, subclinical respiratory disturbances, spirometry, ultrasound, respiratory muscles, markers of respiratory disturbances

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из существенных проблем в диагностике дыхательных нарушений при нервно-мышечных болезнях является позднее предъявление (либо отсутствие) жалоб на нарушения дыхания из-за отсутствия настороженности, нивелирования жалоб со стороны органов дыхания вследствие более «значимых» моторных дефектов. Дыхательная недостаточность является одной из основных причин смертности при нервно-мышечных болезнях [1–3], в том числе при миастении гравис (МГ), однако в связи с трудностями диагностики начальные стадии нарушений дыхания остаются незамеченными [4], что не дает возможности провести своевременную и достаточную их коррекцию, ведет к нарастанию нарушений, присоединению осложнений, требует усиленной терапии и проведения экстренных мероприятий с интубацией и искусственной вентиляцией легких. Настоящая статья посвящена изучению параметров спирометрии и УЗИ респираторных мышц с целью определения ранних маркеров нарушений дыхания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить маркеры ранних дыхательных нарушений при МГ на основании изучения параметров спирометрии и УЗИ респираторных мышц у пациентов со стационарным типом течения заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спирометрия была проведена у 66 пациентов с МГ: 22 (33%) мужчин и 44 (67%) женщин; 3 (4,5%) пациента с глазной формой МГ и 63 (95,5%) с генерализованной, среди которых 30 (48%) пациентов с бульбарными нарушениями и 33 (52%) без бульбарных; 3 (4,5%) пациента с первым, 48 (73%) со вторым, 12 (18%) с третьим и 3 (4,5%) с четвертым классом тяжести МГ. Все пациенты были без клинических проявлений нарушений дыхания (бледность или цианоз, тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и др.). Гормональную терапию (метилпреднизолон) получали 50 (76%) пациентов, антихолинэстеразные препараты – 53 (80%) и 14 (21%) – цитостатики. Группу контроля составил 31 пациент без признаков нервно-мышечных

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

заболеваний и поражения органов дыхания, 10 (32%) мужчин и 21 (68%) женщина. Группы сопоставимы по полу (χ^2=0,01, p=0,916), возрасту – 60,5 [41,0; 65,0] года и 51,0 [39,0; 59,0] года соответственно (U=811,5, Z=1,63, p=0,10), индексу массы тела – 27,0 [23,0; 30,0] кг/м^2 и 28,0 [25,0; 31,0] кг/м^2 (U=895,0, Z=–0,98, p=0,32).

В работе применялся отечественный портативный автономный спирометр МАС-2 БМ с автоматическим контролем качества выполнения спирометрических тестов. Интерпретация результатов проводилась на основании сопоставления полученных результатов с должными величинами.

УЗИ респираторных мышц было выполнено у 25 пациентов с МГ: 8 (32%) мужчин и 17 (68%) женщин; 5 (20%) пациентов с глазной формой МГ и 20 (80%) с генерализованной, среди которых 14 (70%) пациентов с бульбарными нарушениями и 6 (30%) без бульбарных; 5 (20%) пациентов с первым, 10 (40%) со вторым, 8 (32%) с третьим и 2 (8%) с четвертым классом тяжести МГ. Жалобы на затруднение дыхания выявлены у 5 (20%) пациентов и у 3 (12%) клинические проявления нарушения дыхания в виде появления одышки при физической нагрузке. Группу контроля составили 35 пациентов без признаков нервно-мышечных заболеваний и поражения органов дыхания, 12 (34%) мужчин и 23 (66%) женщины. Группы сопоставимы по полу (χ^2=0,03, p=0,853) и возрасту – 49,0 [34,0; 64,0] года и 51,0 [32,0; 57,0] года соответственно (U=393,5, Z=0,65, p=0,514).

Диагностика проводилась на аппарате HD 11 XE (Philips, США) в положении пациента лежа на спине с использованием линейного датчика с частотой 5–12 МГц и конвексного датчика 2–5 МГц в 2D-режиме и М-режиме. Каждое измерение проводилось трехкратно, в анализ были включены средние значения. Все измерения проводились при спокойном и глубоком дыхании, последнее с целью провокации утомления. Визуализацию и измерение дыхательной подвижности правого и левого куполов диафрагмы проводили из правого и левого подреберья при сканировании по среднеключичной линии в косой проекции по направлению к куполу диафрагмы. Измерение амплитуды движения диафрагмы проводили в М-режиме при спокойном и глубоком дыхании. Визуализацию и измерение толщины мышечной части диафрагмы проводили в области реберной ее части при сканировании в продольной проекции по передней подмышечной линии. Измерения проводили в 2D-режиме при спокойном и глубоком дыхании. Измерение межреберного промежутка проводилось по передней подмышечной линии (или среднеключичной) на уровне 6–8-го ребра линейным датчиком в 2D-режиме. Датчик устанавливали в косой проекции, перпендикулярно направлению хода костной части ребер. Для оптимизации и контроля положения датчика стремились к наименьшему расстоянию между соседними ребрами. Неподвижно удерживая ультразвуковой датчик в выбранной позиции, последовательно сохраняли 3 изображения – на выдохе, на спокойном и глубоком вдохе. Измерения величины межреберных промежутков проводили на «замороженных» изображениях. В исследовании также применялся один расчетный показатель – коэффициент утолщения диафрагмы, который представляет собой отношение толщины диафрагмы в конце спокойного вдоха к толщине диафрагмы в конце спокойного выдоха и определяет сократительную функцию диафрагмы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10, результаты представляли в виде Me [LQ; UQ], сравнительный анализ количественных переменных проводился с использованием критерия Манна –

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Уитни, различие между группами по качественным переменным оценивалось при помощи критерия хи-квадрат. Диагностическую эффективность исследуемых респираторных параметров у обследуемых пациентов оценивали с помощью построения характеристических кривых (ROC-анализ) с использованием программы MedCalc 19.6. Оценивали площадь под характеристической кривой (area under ROC curve, AUC), которая характеризует эффективность диагностического теста (ниже 0,6 – неинформативный тест). Во внимание принимали диагностические тесты, чувствительность и/или специфичность которых превышала 70% [5]. Рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов с МГ без клинических проявлений нарушений дыхания (n=66) был проведен тщательный расспрос и у 16 (24%) пациентов были выявлены жалобы со стороны респираторных органов в виде одышки при нагрузке. При анализе результатов спирометрии у 41 (62%) пациента было выявлено снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), медианные значения которой составили 71,0 [67,0; 75,0] %. Снижение ЖЕЛ среди пациентов с жалобами на дыхание выявлено у 13 (81%) из 16, без жалоб у 28 (56%) из 50. Хотя снижение ЖЕЛ чаще выявлялось у пациентов с жалобами, статистически различия не значимы (χ^2=3,28, p=0,07), что указывает на необходимость проведения как прицельного расспроса, так и инструментального исследования функции дыхания. Снижение ЖЕЛ было выявлено у 1 из 3 пациентов с первым классом тяжести, у 28 (58%) из 48 со вторым, у 9 (75%) из 12 с третьим и у всех троих пациентов с четвертым классом тяжести. Т. е. нарушения дыхания обнаружены при 1–4-м классах тяжести, отмечается увеличение доли пациентов со сниженной ЖЕЛ по мере увеличения класса тяжести. Среднесуточная доза метилпреднизолона среди пациентов со сниженным уровнем ЖЕЛ составила 12,0 [7,5; 28,0] мг/сут, с нормальным – 8,0 [5,0; 10,0] мг/сут (U=186,5, Z=2,04, p=0,041). Полученные результаты можно объяснить тем, что в первой группе выше доля пациентов с более тяжелым течением заболевания (3–4-й классы тяжести MGFA): 12 (29%) из 41 против 3 (12%) из 25, хотя значимых различий не было получено (χ^2=2,64, p=0,104).

При проведении сравнительного анализа с использованием критерия Манна – Уитни среди пациентов с МГ и группы контроля выявлены различия по основным параметрам спирометрии – ЖЕЛ, ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), ОФВ1 (объем форсированного выдоха за первую секунду), результаты представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, установлены статистически значимые различия по основным параметрам спирометрии между пациентами с МГ и группой контроля. Полученные изменения указывают на недостаточное усилие, которое может развить пациент при максимальном вдохе и выдохе, что обусловлено слабостью инспираторной и экспираторной мускулатуры. Индекс Тиффно и ОФВ1/ФЖЕЛ в пределах нормы, различия с группой контроля не значимы, что указывает на рестриктивный характер нарушений дыхания при МГ.

Результаты ROC-анализа представлены на рисунке. Установлено, что определение уровня ЖЕЛ и ФЖЕЛ у пациентов с МГ с латентными дыхательными нарушениями имеет высокую диагностическую значимость. Пороговый уровень ЖЕЛ по данным

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Параметры спирометрии при проведении сравнительного анализа с использованием критерия Манна – Уитни в группах МГ и контрольной
Table 1
Spirometry parameters during comparative analysis using the Mann-Whitney test in MG and control groups

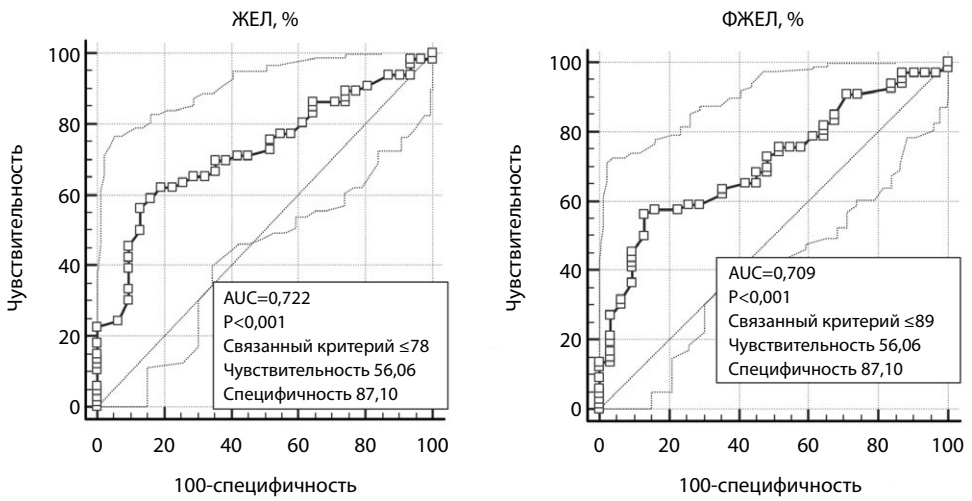
Параметр	МГ, n=66 Me [LQ; UQ]	Контроль, n=31 Me [LQ; UQ]	U	Z	p
ЖЕЛ, %	76,5 [70,0; 92,0]	91,0 [82,0; 107,0]	568,5	–3,51	<0,001*
ФЖЕЛ, %	88,5 [78,0; 105,0]	104,0 [93,0; 119,0]	596,0	–3,29	<0,001*
ОФВ1, %	91,0 [76,0; 104,0]	105,0 [98,0; 116,0]	591,0	–3,34	<0,001*
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	83,0 [77,0; 86,0]	82,0 [78,0; 88,0]	970,5	–0,40	0,687
Индекс Тиффно, %	85,5 [80,0; 96,0]	87,0 [81,0; 94,0]	976,5	–0,35	0,722

Примечание: * p – статистически значимые различия при использовании критерия Манна – Уитни ($p_{крит.}$<0,05).

спирометрии составил ≤78% (AUC 0,72 (ДИ 0,62–0,81); p=0,001) при чувствительности 56% и специфичности 87%. Пороговый уровень ФЖЕЛ составил ≤89% (AUC 0,71 (ДИ 0,61–0,79); p=0,001) при чувствительности 56% и специфичности 87%.

Полученные данные говорят о том, что у 72% пациентов с МГ без клинических признаков нарушения дыхания можно выявить уровень ЖЕЛ 78% и менее, у 71% пациентов уровень ФЖЕЛ 89% и менее. Уровень ЖЕЛ 78% и ниже и ФЖЕЛ 89% и ниже можно отнести к маркерам ранних нарушений дыхания при МГ.

Далее приводим результаты УЗИ респираторных мышц (табл. 2) у пациентов с МГ и в контрольной группе.



Характеристические кривые диагностической эффективности определения уровня ЖЕЛ, % (слева) и ФЖЕЛ, % (справа) у пациентов с МГ без клинических признаков нарушения дыхания
Characteristic curves of the diagnostic effectiveness of determining the level of VC, % (left) and FVC, % (right) in MG patients without clinical signs of respiratory disorders

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Результаты УЗ-исследования дыхательных мышц у пациентов с МГ
Table 2
Results of ultrasound examination of the respiratory muscles in patients with myasthenia gravis

Параметры	МГ (n=25) Me [LQ; UQ]	Группа контроля (n=35) Me [LQ; UQ]	U	Z	p
ТД на выдохе D, см	0,18 [0,17; 0,20]	0,19 [0,17; 0,23]	364,0	–1,09	0,274
ТД на выдохе S, см	0,19 [0,17; 0,21]	0,20 [0,17; 0,22]	403,0	–0,51	0,610
ТД в конце спокойного вдоха D, см	0,21 [0,19; 0,24]	0,22 [0,20; 0,28]	382,5	–0,82	0,414
ТД в конце спокойного вдоха S, см	0,23 [0,20; 0,25]	0,24 [0,21; 0,27]	366,5	–1,06	0,290
ТД в конце глубокого вдоха D, см	0,28 [0,26; 0,34]	0,31 [0,26; 0,37]	372,5	–0,97	0,333
ТД в конце глубокого вдоха S, см	0,31 [0,25; 0,35]	0,32 [0,29; 0,37]	336,0	–1,51	0,129
АДД при спокойном дыхании D, см	1,28 [0,87; 1,67]	1,46 [1,12; 1,69]	369,5	–1,012	0,311
АДД при спокойном дыхании S, см	1,30 [1,03; 1,49]	1,37 [1,20; 1,82]	369,5	–1,01	0,311
АДД при глубоком дыхании D, см	4,46 [3,37; 5,48]	5,11 [3,93; 6,36]	306,0	–1,96	0,049*
АДД при глубоком дыхании S, см	4,33 [3,56; 5,25]	4,68 [4,08; 5,73]	337,0	–1,49	0,134
МП на выдохе D, см	1,84 [1,77; 2,05]	2,07 [1,89; 2,26]	226,5	–2,38	0,017*
МП на выдохе S, см	1,92 [1,85; 2,03]	2,11 [1,88; 2,20]	232,0	–2,28	0,022*
МП в конце спокойного вдоха D, см	2,05 [1,86; 2,16]	2,18 [2,03; 2,39]	238,0	–2,18	0,029*
МП в конце спокойного вдоха S, см	2,07 [1,93; 2,20]	2,26 [2,00; 2,38]	228,5	–2,34	0,019*
МП в конце глубокого вдоха D, см	2,30 [2,00; 2,39]	2,42 [2,20; 2,64]	225,5	–2,39	0,016*
МП в конце глубокого вдоха S, см	2,30 [2,13; 2,37]	2,47 [2,28; 2,69]	208,5	–2,68	0,007*
КУД D	1,15 [1,11; 1,26]	1,12 [1,10; 1,23]	419,5	0,262	0,793
КУД S	1,17 [1,14; 1,18]	1,21 [1,15; 1,30]	240,5	–2,946	0,003*

Примечания: * значимые различия при p<0,05 (по критерию Манна – Уитни); ТД – толщина диафрагмы; АДД – амплитуда движения диафрагмы; МП – межреберный промежуток; КУД – коэффициент утолщения диафрагмы; D – справа; S – слева.

Как видно из табл. 2, у пациентов с МГ по сравнению с группой контроля выявлены более низкие величины высоты межреберных промежутков справа и слева как при спокойном, так и при глубоком дыхании, установлено уменьшение подвижности диафрагмы при глубоком дыхании справа, уменьшение коэффициента утолщения диафрагмы слева.

Для изучения диагностической эффективности метода УЗИ респираторных мышц был проведен ROC-анализ, значимые результаты (p<0,05) были установлены по параметрам высоты межреберных промежутков (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что высота МП на выдохе справа 1,9 см и ниже (слева – 2,06 см и ниже), при спокойном вдохе справа 2,11 см и ниже (слева – 2,12 см и ниже), при глубоком вдохе справа 2,4 см и ниже (слева – 2,37 см и ниже) у пациентов со стационарным типом течения МГ сопряжена с выявлением у них дисфункции межреберных мышц.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 3
Характеристики ROC-кривых диагностической эффективности определения высоты межреберных промежутков
Table 3
Characteristics of ROC curves of diagnostic effectiveness of determination of intercostal spaces in MG

Параметр	Площадь под кривой ROC (AUC)	95% ДИ	Пороговый уровень	ДЧ, %	ДС, %	p
МП на выдохе D, см	0,69±0,07	0,55–0,81	≤1,9	61,9	74,3	0,010
МП на выдохе S, см	0,68±0,07	0,54–0,80	≤2,06	80,9	60	0,012
МП в конце спокойного вдоха D, см	0,68±0,07	0,54–0,79	≤2,11	66,7	68,6	0,018
МП в конце спокойного вдоха S, см	0,69±0,07	0,55–0,81	≤2,12	71,4	65,7	0,009
МП в конце глубокого вдоха D, см	0,70±0,07	0,56–0,81	≤2,4	80,9	57,1	0,006
МП в конце глубокого вдоха S, см	0,72±0,07	0,58–0,83	≤2,37	76,2	71,4	0,003

Примечания: МП – межреберный промежуток; D – справа; S – слева, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность.

Оба диагностических метода исследования одновременно (и спирометрия, и УЗИ) были выполнены на группе из 21 пациента с МГ для оценки корреляционных зависимостей между параметрами двух методов исследования. Установлена средняя положительная связь между коэффициентом утолщения диафрагмы слева и ЖЕЛ (rs=0,46, p<0,05), толщиной диафрагмы в конце спокойного и глубокого вдоха слева и резервным объемом вдоха (rs=0,64, p<0,05 и rs=0,47, p<0,05 соответственно), коэффициентом утолщения диафрагмы слева и ОФВ1 (rs=0,61, p<0,05).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов спирометрии установлено значимое снижение основных респираторных параметров при МГ: ЖЕЛ (U, p<0,001), ФЖЕЛ (U, p<0,001), ОФВ1 (U, p<0,001). При МГ наблюдается снижение уровня ЖЕЛ (Me=76,5 [70,0; 92,0]) при сохранении уровней ФЖЕЛ (Me=88,5 [78,0; 105,0]) и ОФВ1 (Me=91,0 [76,0; 104,0]) в нормальных пределах. Оба дыхательных маневра (ЖЕЛ и ФЖЕЛ, ОФВ1) выполняются в два этапа: первый – спокойный глубокий вдох, второй – спокойный глубокий выдох при измерении ЖЕЛ и форсированный глубокий выдох при измерении ФЖЕЛ, ОФВ1. Учитывая то, что для измерения ФЖЕЛ, ОФВ1 выдох необходимо выполнить с усилием, можно было бы ожидать, что при МГ эти параметры будут снижаться в первую очередь. Однако если выполнение форсированных маневров можно отнести к динамической нагрузке, то при измерении ЖЕЛ необходимо поддержание дыхательных мышц в относительном статическом напряжении в течение некоторого времени. Выполнение последнего для пациентов с МГ требует больших усилий по аналогии с более трудным плавным подъемом конечности с последующим плавным опусканием, по сравнению с более легкой нагрузкой с плавным подъемом и последующим пассивным бросковым опусканием конечности. Этот феномен можно объяснить истощением запасов ацетилхолина в синаптической щели и затруднением выполнения плавного движения второго этапа физического упражнения.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В настоящее время изучению состояния мышц с помощью УЗИ уделяется большое внимание [6–8]. В нашем исследовании при анализе результатов УЗИ обращает на себя внимание то, что основные изменения обнаружены при оценке высоты межреберных промежутков, в то время как значимые нарушения со стороны диафрагмы единичны. При проведении УЗИ основную часть группы (88%) составили пациенты без клинических признаков дыхательных нарушений, вероятно, поэтому не было выявлено четких изменений со стороны работы мощной основной дыхательной мышцы, обеспечивающей более 70% работы дыхания [9]. При этом обнаружено явное страдание мелких межреберных мышц, которые кроме дыхательной функции выполняют еще и постуральную – обеспечивают повороты в стороны. Кроме того, известно, что при МГ характерно преимущественное поражение проксимальных мышц, что можно объяснить более высокой температурой в этих мышцах, которая негативно влияет на нервно-мышечную передачу. Участие межреберных мышц в акте дыхания неодинаково, в покое работают только мышцы верхнего отдела грудной клетки, по мере того как дыхание становится глубже, в акт дыхания вовлекаются нижележащие мышцы. Таким образом, большая часть нагрузки приходится на верхние межреберные мышцы, расположены они проксимальнее и, вероятно, имеют большую внутримышечную температуру по сравнению с диафрагмой.

Изучение диагностической эффективности спирометрии с помощью ROC-анализа позволило установить маркеры ранних дыхательных нарушений у пациентов с МГ: уровень ЖЕЛ 78% и ниже, ФЖЕЛ 89% и ниже. С помощью проведенного ROC-анализа параметров УЗИ респираторных мышц установлены УЗ-маркеры ранних дыхательных нарушений при МГ: высота МП на выдохе справа 1,9 см и ниже (слева – 2,06 см и ниже), при спокойном вдохе справа 2,11 см и ниже (слева – 2,12 см и ниже), при глубоком вдохе справа 2,4 см и ниже (слева – 2,37 см и ниже).

В настоящее исследование были включены как пациенты с генерализованной, так и с глазной формами МГ, что важно, т. к. снижение ЖЕЛ было выявлено у 1 из 3, а снижение высоты межреберных промежутков ниже медианных значений группы контроля у 3 из 5 пациентов с глазной формой МГ. Учитывая то, класс тяжести МГ по классификации MGFA устанавливается на основании данных клинического осмотра, нарушение функции экстраокулярных мышц, в т. ч. дыхательных, у пациентов с глазной формой может быть выявлено при проведении дополнительных методов исследования. Мониторинг показателей спирометрии и УЗИ имеет высокую диагностическую и прогностическую значимость, т. к. при МГ поражение дыхательных мышц наблюдается только у 1–4% пациентов на ранних стадиях заболевания, а на более поздних сроках выявляется у 60–80% пациентов [10].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что МГ хорошо поддается медикаментозной коррекции, значимые нарушения параметров спирометрии и УЗИ у пациентов со стационарным типом течения заболевания указывают на наличие субклинических нарушений функции респираторной системы, которые недооцениваются. В нашем исследовании установлены маркеры ранних нарушений дыхания, которые необходимы для выявления и коррекции расстройств дыхания на ранних стадиях.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ambrosino N., Carpenè N., Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J*. 2009;34(2):444–51. doi: 10.1183/09031936.00182208
2. Albdewi M.A., Liistro G., El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *Sleep Breath.* 2017;22(2):277–286. doi: 10.1007/s11325-017-1538-x
3. Fayssoil A., Behin A., Ogna A. et al. Diaphragm: Pathophysiology and Ultrasound Imaging in Neuromuscular Disorders. *Journal of Neuromuscular Diseases.* 2018;5(1):1–10. doi: 10.3233/JND-170276
4. Bhat S., Gupta D., Chokroverty S. Sleep disorders in neuromuscular diseases. *Neurol. Clin*. 2012;30(4):1359–1387. doi: 10.1016/j.ncl.2012.08.010
5. Grinhalkh T. *Fundamentals of evidence-based medicine: textbook. Manual. 3rd ed.* Moscow: 2008. 288 p. (in Russian)
6. Nekludova G., Avdeev S. Possibilities of ultrasound research of the diaphragm. *Therapeutic Archive.* 2019;91(3):86–92. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000129 (in Russian)
7. Santana P.V., Cardenas L.Z. Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses. *J Bras Pneumol.* 2020;46(6). doi: 10.36416/1806-3756/e20200064
8. Boon A.J., Harper C.J., Ghahfarokhi L.S. et al. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: Quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve.* 2013;47(6):884–889. doi: 10.1002/mus.23702
9. Mead J., Loring S.H. Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;53(3):750–755. doi: 10.1152/jappl.1982.53.3.750
10. De Freitas Fregonezi G.A., Regiane-Resqueti V., Pradas J. et al. The Relationship Between Lung Function and Health-Related Quality of Life in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:218–24. doi: 10.1016/s1579-2129(06)60449-7

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.039

Усова Н.Н.✉, Сереброва Е.В.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Особенности нейротрофинового обмена у пациентов с инсультом в остром и восстановительном периодах

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Усова Н.Н. – концепция, дизайн исследования, набор пациентов 2-й группы, анализ данных пациентов, обзор литературы, написание текста статьи; Сереброва Е.В. – набор пациентов 1-й группы и контроля, описание методик.

Подана: 04.05.2025
Принята: 02.06.2025
Контакты: nata_usova@mail.ru

Резюме

Цель. Уточнить и проанализировать особенности обмена нейротрофинов у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.
Материалы и методы. Обследованы 84 пациента в остром периоде инсульта, 216 лиц в восстановительном периоде, 32 здоровых лица. С помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа в плазме крови пациентов определяли концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF), фактора роста нервов (NGF), фактора роста нервов-бета (β-NGF), нейротрофина-3 (NT-3).
Результаты. У пациентов на протяжении острого и восстановительного периодов инсульта концентрация NT-3 уменьшалась (p=0,003). Уровень NGF снижался в восстановительном периоде инсульта по сравнению с острым (p<0,001). Уровни NGF и NT-3 в остром периоде были выше, чем в поздние сроки (p=0,01). У пациентов с поражением вертебро-базилярного бассейна в остром периоде содержание BDNF снижалось по сравнению с данными пациентов, имеющих повреждение каротидных бассейнов слева и справа, и контролем (p=0,04; p=0,02; p=0,04). В остром периоде NGF снижался при инсульте в вертебро-базилярном бассейне по сравнению с правым каротидным бассейном (p=0,03) и контролем (p<0,001). В восстановительном периоде при поражении вертебро-базилярного бассейна увеличивалась концентрация фракции β-NGF (p=0,02). Уровень NT-3 снижался при любой локализации (p=0,002). В восстановительном периоде у пациентов с болью повышался уровень BDNF по сравнению с группой без боли (p=0,01), в которой он оставался низким и отличался от контроля (p=0,04). У пациентов с болевым синдромом на протяжении всего периода наблюдения сохранялись низкие показатели NGF по сравнению с инсультом без боли и контролем (p<0,001). При боли в остром периоде инсульта снижался уровень NT-3 (p<0,001).
Заключение. Выявлены особенности нейротрофинового обмена у пациентов с инсультом в остром и восстановительном периодах, показывающие роль данной группы белков в патогенезе нарушения мозгового кровообращения, их вовлечение в реализацию механизмов физиологической и патологической нейропластичности.
Ключевые слова: инсульт, нейротрофины, мозговой нейротрофический фактор, фактор роста нервов, нейротрофин-3, постинсультный болевой синдром

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Usava N.✉, Serebrova E.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Features of Neurotrophin Metabolism in Stroke Patients in the Acute and Recovery Periods

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Usava N. – concept, study design, recruitment of group 2 patients, analysis of patient data, literature review, writing the text of the article; Serebrova E. – recruitment of group 1 patients and controls, method description.

Submitted: 04.05.2025
Accepted: 02.06.2025
Contacts: nata_usova@mail.ru

Abstract

Purpose. To clarify and analyse peculiarities of neurotrophin metabolism in patients with cerebral circulatory disorders.
Materials and methods. A total of eighty-four patients in the acute period of stroke, 216 subjects in the recovery period, and 32 healthy individuals were examined. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), nerve growth factor-beta (β-NGF), and neurotrophin-3 (NT-3) levels were determined in the patients' blood plasma using the method of solid-phase immunoenzyme analysis.
Results. NT-3 levels decreased in patients throughout the acute and recovery periods of stroke ($p=0.003$). NGF levels decreased in the recovery period of stroke compared to the acute period, $p<0.001$. NGF and NT-3 were higher in the acute period than in the late period ($p=0.01$). BDNF content was decreased in patients with vertebro-basillary basin lesions in the acute period compared with data from patients with left and right carotid basin lesions and controls ($p=0.04$; $p=0.02$; $p=0.04$). In the acute period, NGF was decreased in stroke in the vertebrobasilar basin compared to the right carotid basin ($p=0.03$) and controls ($p<0.001$). In the recovery period, the concentration of β-NGF fraction was increased in vertebro-basillary basin lesions ($p=0.02$). The level of NT-3 decreased at any localisation ($p=0.002$). In the recovery period, BDNF levels increased in patients with pain compared to the group without pain ($p=0.01$), in which they remained low and different from controls ($p=0.04$). NGF levels remained low in pain patients throughout the follow-up period compared to stroke without pain and controls ($p<0.001$). NT-3 levels were decreased in pain during the acute period of stroke ($p<0.001$).
Conclusion. The features of neurotrophin metabolism in patients with stroke were revealed demonstrating the role of this group of proteins in the pathogenesis of cerebral circulatory disorders, and their involvement in the implementation of mechanisms of physiological and pathological neuroplasticity.
Keywords: stroke, neurotrophins, brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, neurotrophin-3, post-stroke pain syndrome

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современной неврологии являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), которые приводят не только к тяжелым медицинским, но и к социальным последствиям. Согласно результатам Global Burden of Disease Study 2019, инсульт остается второй по значимости причиной смерти в общем числе смертей и третьей по значимости причиной инвалидности. Важно, что за последние 30 лет абсолютное число случаев инсультов в мире увеличилось на 70%, а смертность возросла на 43% [1]. Приведенные данные обуславливают актуальность всесторонних исследований проблемы инсульта.

Успех лечения и медицинской реабилитации пациентов с инсультом зависит от ряда факторов, среди которых выделяют включение и реализацию такого свойства нервной системы, как нейропластичность. Это способность нервной ткани изменять свою структурно-функциональную организацию под влиянием экзогенных и эндогенных факторов [2]. Нейропластичность у пациентов с инсультом может быть физиологической, обеспечивающей восстановление и замещение функций поврежденной мозговой ткани, а также патологической, приводящей к формированию различных болезненных состояний, таких как болевой, судорожный синдром, спастичность. В реализации механизмов нейропластичности важную роль играют нейротрофические факторы, которые являются растворимыми высокомолекулярными пептидами, насчитывающими в настоящее время более 50 видов. Нейротрофины принимают участие в развитии и поддержании гомеостаза и пластичности нервной системы, регуляции процессов синаптической передачи, нейротрансмиттерной активности, выживании нейронов, аксональном спраутинге. Классическое семейство нейтрофинов представлено мозговым нейротрофическим фактором (BDNF), фактором роста нервов (NGF), нейротрофином-3 (NT-3) [3]. Из них наиболее изученным нейротрофином является BDNF. Так, метаанализ, включавший 26 исследований, показал, что в остром периоде инсульта уровень BDNF значимо ниже по сравнению с контрольной группой. Установлена обратная корреляция между уровнем нейротрофина и выраженностью неврологического дефицита [4]. Исследования влияния концентрации BDNF в крови на функциональное восстановление пациентов после инсульта показывают разнонаправленный характер, и их результаты часто являются противоречивыми [4]. При этом роль NGF, NT-3, фактора роста нервов-бета (β-NGF) при инсульте остается малоизученной и требует дальнейшего уточнения.

В связи с этим, учитывая медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы инсультов, актуально исследование показателей нейротрофинового обмена у пациентов с ОНМК, уточнение его особенностей и влияния на реализацию физиологической и патологической нейропластичности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить и проанализировать особенности обмена нейротрофинов у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось в 2018–2024 годах на базе отделений неврологии и медицинской реабилитации постинсультных пациентов учреждения здравоохранения

«Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов ВОВ», Республика Беларусь.

Были разработаны следующие критерии включения пациентов в исследование и исключения из него. Критерии включения: установленный диагноз нарушения мозгового кровообращения (внутримозговое кровоизлияние (I 61), инфаркт мозга (I 63) вне зависимости от периода); возраст старше 18 лет; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пациенты с нарушением сознания (оценка по шкале комы Глазго 14 баллов и менее); дегенеративные и воспалительные заболевания нервной системы, травмы центральной нервной системы в анамнезе; пациенты в терминальной стадии соматических заболеваний; отказавшиеся от участия в исследовании.

Исследование одобрено региональным этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 12.05.2020); у пациентов или их законных представителей было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Сформированы 2 основные группы пациентов: 1-я группа – 84 пациента в остром периоде ОНМК (до 1 месяца) в возрасте 67,2±13,2 года (44 мужчины (53,6%) и 39 женщин (46,4%)); 2-я группа – 216 пациентов в восстановительном периоде ОНМК (1–12 месяцев) в возрасте 61,0±10,2 года (140 мужчин (64,8%) и 76 женщин (35,2%)). Контрольную группу составили 32 здоровых лица (средний возраст 65,3±12,4 года) без указаний на ОНМК и хронические болевые синдромы в анамнезе (16 мужчин (50%) и 16 женщин (50%)). Все обследованные группы были сравнимы по полу и возрасту ($p>0,05$).

Кроме этого, выделены подгруппы по видам ОНМК – инфаркт головного мозга (ИГМ) и внутримозговое кровоизлияние (ВМК), локализации инсульта – левый каротидный бассейн (ЛКБ), правый каротидный бассейн (ПКБ), вертебро-базилярный бассейн (ВББ), а также по наличию и отсутствию постинсультного болевого синдрома (ПИБС) (табл. 1).

Для изучения обмена нейротрофинов у пациентов обследуемых групп в плазме крови определяли концентрацию BDNF, NGF, β-NGF, NT-3, индуцибельного фактора роста нервов (VGF). Концентрации указанных показателей определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением микропланшетного фотометра SunriseTecan (Австрия) и наборов реагентов производства Elabscience, Cloud-Clone Corp., FineTest (Китай) согласно инструкциям производителя.

Для получения плазмы забор венозной крови у пациентов проводили в утренние часы натощак в объеме 5 мл в пробирку с антикоагулянтом, после чего в течение 30 минут образец крови доставляли в лабораторию. После центрифугирования на протяжении 10–15 минут при ускорении 1500–2000 оборотов плазму аликвотировали в одноразовые пробирки Эппендорф и хранили при температуре –30 °С до момента исследования в научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Для исследования концентрации BDNF использовался набор реагентов Elabscience Human BDNF ELISA Kit (чувствительность 18,75 пг/мл); концентрации NGF – набор реагентов Elabscience Human NGF ELISA Kit (чувствительность 9,38 пг/мл); концентрации β-NGF – набор реагентов FineTest Beta-nerve growth factor ELISA Kit (чувствительность 15,62 пг/мл); концентрации NT-3 – набор реагентов Elabscience Human NT-3 ELISA Kit (чувствительность 46,88 пг/мл).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Половозрастная характеристика пациентов изучаемых групп
Table 1
Sex and age characteristics of the studied groups

Подгруппа	Группы	Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Вид ОНМК				
ИГМ	Острый период (n=84)	67,21±13,15	45 (53,6)	39 (46,4)
	Восстановительный период (n=200)	61,28±10,31	131 (65,2)	70 (34,8)
	Всего (n=284)	63,03±11,5	176 (61,8)	109 (38,2)
ВМК	Острый период	–	–	–
	Восстановительный период (n=15)	59,1±8,7	9 (60,0)	6 (40,0)
	Всего (n=15)	59,1±8,7	9 (60,0)	6 (40,0)
Локализация ОНМК				
ЛКБ	Острый период (n=37)	69,3±10,6	17 (45,9)	20 (54,1)
	Восстановительный период (n=86)	61,9±9,6	50 (57,5)	37 (42,5)
	Всего (n=123)	64,1±10,6	67 (54,1)	57 (45,9)
ПКБ	Острый период (n=25)	64,0±13,5	17 (68,0)	8 (32,0)
	Восстановительный период (n=78)	62,4±10,4	51 (65,4)	27 (34,6)
	Всего (n=103)	62,8±11,2	68 (66,1)	35 (33,9)
ВББ	Острый период (n=22)	67,3±15,8	11 (50,0)	11 (50,0)
	Восстановительный период (n=46)	57,4±10,5	36 (78,3)	10 (21,71)
	Всего (n=68)	60,6±13,2	47 (69,1)	21 (30,9)
Наличие либо отсутствие ПИБС				
Без боли	Острый период (n=71)	67,5±12,4	40 (56,3)	31 (43,7)
	Восстановительный период (n=89)	62,0±10,1	60 (67,4)	29 (32,6)
	Всего (n=160)	63,7±11,6	100 (62,5)	60 (37,5)
С болью	Острый период (n=13)	65,5±17,2	5 (38,5)	8 (61,5)
	Восстановительный период (n=125)	67,5±12,4	79 (63,2)	46 (36,8)
	Всего (n=138)	61,7±11,2	84 (60,9)	54 (39,1)

Определение β-NGF проводилось только в группе восстановительного периода инсульта.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 (Statsoft, США). Количественные данные были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD), в случаях несоответствия закону нормального распределения – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (LQ); 75-й (UQ) перцентили). При сравнении показателей независимых выборок использовали в случаях несоответствия закону нормального распределения U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости, принятый при проверке статистических гипотез, – $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ нейротрофинового спектра у пациентов с ОНМК в остром (до 1 месяца) и восстановительном (1–12 месяцев) периодах инсульта. Результаты концентраций нейротрофинов представлены в табл. 2.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Показатели нейротрофинового обмена у пациентов в разные периоды ОНМК, пг/мл
Table 2
Level of neurotrophin metabolism in patients at different periods of stroke, pg/ml

Группы	BDNF	NGF	β-NGF	NT-3
1-я группа ОНМК острый период[1]	1571,65 [772,73; 2278,73], n=84	741,78 [239,80; 1008,32], n=53 **p^{1-2}<0,001**	–	190,55 [4,83; 315,77], n=83 **p^{1-2}=0,01** **p^{1-3}=0,003**
2-я группа ОНМК восстановительный период[2]	1352,00 [791,10; 2150,43], n=168	30,57 [19,53; 36,94], n=56 **p^{1-2}<0,001** **p^{2-3}<0,001**	7,63 [4,97; 88,31] n=40	0 [0; 325,24], n=57 **p^{1-2}=0,01**
Контроль[3]	1892,20 [1415,60; 2000,00], n=32	1000,00 [686,68; 1000,00], n=32	–	295,35 [164,83; 511,22] n=32

Примечание: p – при сравнении групп тестом Манна – Уитни.

У пациентов в разные периоды ОНМК выявлены значимые различия по уровням NGF и NT-3. Так, у лиц в остром периоде нарушения мозгового кровообращения концентрации NGF и NT-3 были значимо больше, чем в более поздние сроки после инсульта (p^{1-2}<0,001). При сравнении с контролем у пациентов и в остром,

Таблица 3
Значения нейротрофинов при различных видах ОНМК, пг/мл
Table 3
Neurotrophin values in different types of stroke, pg/m

Вид ОНМК	Группы	BDNF	NGF	β-NGF	NT-3
ИГМ[1]	Острый период[1.1]	1571,65 [772,73; 2278,73], n=84	741,78 [239,80; 1008,32], n=53	–	190,55 [4,83; 315,77], n=83
	Восстановительный период[1.2]	1182,25 [785,85; 2111,85], n=156	30,74 [19,53; 36,94], n=51 **$p^{1.1-1.2}$<0,001** **$p^{1.2-2.2}$=0,02**	6,93 [4,97; 87,50], n=38	2,90 [0; 325,24], n=53 **$p^{1.1-1.2}$=0,01**
	Всего[1]	1374,45 [784,29; 2183,88], n=240	96,84 [30,57; 745,89], n=104 **p^{1-2}=0,02** **p^{1-3}<0,001**	6,93 [4,97; 87,50], n=38	117,12 [0; 320,51], n=136 **p^{1-3}<0,001**
ВМК[2]	Восстановительный период[2.2]	1801,40 [1574,80; 3145,50], n=12	29,04 [17,15; 30,91], n=5	7,83 [3,55; 12,07] n=2	0 [0; 1285,84], n=4
	Всего[2]	1801,40 [1574,80; 3145,50], n=12	29,04 [17,15; 30,91], n=5 **p^{1-2}=0,02** **p^{2-3}<0,001**	7,83 [3,55; 12,07], n=2	0 [0; 1285,84], n=4
Контроль[3]		1892,20 [1415,60; 2000,00], n=32	1000,00 [686,68; 1000,00], n=32	–	295,35 [164,83; 511,22], n=32

Примечание: p – при сравнении групп тестом Манна – Уитни.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

и в восстановительном периодах инсульта наблюдалось значимое снижение уровня NT-3 (p^{1-2}=0,01; p^{1-3}=0,003; p^{2-3}<0,001), при этом содержание NGF в остром периоде не отличалось от его содержания в контроле, но наблюдалось падение значений его показателей в восстановительном периоде (1–12 месяцев после инсульта), p^{1-2}<0,001. Интересно, что уровень BDNF не отличался в группах в различные периоды после инсульта и в контрольной группе.

Проведен анализ уровня нейротрофинов при разных видах ОНМК с выделением временных периодов (табл. 3).

У пациентов с ИГМ и ВМК наблюдалось значимое снижение концентраций NGF и NT-3 в восстановительном периоде инсульта (p^{1-2}=0,02). При этом значения NGF при ИГМ и при ВМК значимо отличались от контрольных (p^{1-3}<0,001; p^{2-3}<0,001), а уровень NT-3 отличался от контроля только в подгруппе ИГМ (p^{1-3}<0,001). Показатели содержания BDNF были несколько выше в подгруппе ВМК против подгруппы ИГМ, однако не достигали статистически значимой разницы.

Проведена оценка нейротрофинового обмена при различной локализации инсульта (табл. 4).

Наблюдаются отличия нейротрофинового спектра у пациентов с поражением различных сосудистых бассейнов. У лиц с инсультом в ВББ установлено значительное

Таблица 4
Уровень нейротрофинов при различной локализации ОНМК, пг/мл
Table 4
Neurotrophin levels at different localisation of stroke, pg/ml

Локализация ОНМК	Группы	BDNF	NGF	β-NGF	NT-3
ЛКБ[1]	Острый период[1.1]	1605,40 [870,91; 2322,37], n=37 **$p^{1.1-3.1}$=0,04**	713,82 [235,68; 1107,93], n=24	–	185,79 [64,92; 407,23], n=37
	Восстановительный период[1.2]	1116,60 [784,94; 2000,00], n=69	22,93 [15,97; 35,66], n=27	5,50 [2,84; 23,79], n=14 **$p^{1.2-3.2}$=0,02**	12,89 [0; 88,14], n=16
	Всего	1340,80 [786,75; 2229,80], n=106	62,13 [22,42; 697,37], n=51 **p^{1-4}<0,001**	5,68 [4,97; 89,11], n=14 **p^{1-3}=0,02**	133,82 [1,93; 393,42], n=53 **p^{1-4}=0,002**
ПКБ[2]	Острый период[2.1]	1971,40 [867,09; 2489,51], n=25 **$p^{2.1-3.1}$=0,02**	924,34 [741,78; 1233,25], n=17 **$p^{2.1-3.1}$=0,03**	–	194,36 [0; 369,67], n=24
	Восстановительный период[2.2]	1542,60 [789,47; 2048,68], n=61	32,53 [25,81; 40,44], n=19	5,50 [2,13; 12,07], n=14 **$p^{2.2-3.2}$=0,008**	0 [0; 344,44], n=22
	Всего	1645,70 [789,47; 2291,90], n=86	49,26 [31,17; 891,45], n=36 **p^{2-4}<0,001**	5,50 [2,31; 12,07], n=14 **p^{2-3}=0,008**	59,01 [0; 363,68], n=46 **p^{2-4}=0,002**

Примечание: p – при сравнении групп тестом Манна – Уитни.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Окончание таблицы 4

Локализация ОНМК	Группы	BDNF	NGF	β-NGF	NT-3
ВББ[3]	Острый период[3.1]	1091,90 [587,27; 1709,10], n=22 **$p^{1.1-3.1}$=0,04** **$p^{2.1-3.1}$=0,02**	309,28 [228,99; 717,11], n=12 **$p^{2.1-3.1}$=0,03**	–	131,92 [4,83; 277,25], n=22
	Восстановительный период[3.2]	1752,60 [816,70; 2366,62], n=35	32,21 [26,33; 38,23], n=8	18,64 [7,10; 156,62], n=10 **$p^{1.2-3.2}$=0,02** **$p^{2.2-3.2}$=0,008**	10,15 [0; 801,02], n=18
	Всего	1298,20 [783,64; 1986,50], n=57 **p^{3-4}=0,04**	170,15 [35,31; 399,33], n=20 **p^{3-4}<0,001**	18,64 [7,10; 156,62], n=10 **p^{1-3}=0,02** **p^{2-3}=0,008**	44,41 [0; 286,78], n=40 **p^{3-4}<0,001**
Контроль[4]		1892,20 [1415,60; 2000,00], n=32	1000,00 [686,68; 1000,00], n=32		295,35 [164,83; 511,22], n=32

Таблица 5
Уровень нейротрофинов при постинсультном болевом синдроме, пг/мл
Table 5
Neurotrophin levels in post-stroke pain syndrome, pg/ml

ПИБС	Группы	BDNF	NGF	β-NGF	NT-3
С болью[1]	Острый период[1.1]	1340,80 [355,04; 1728,70], n=13	24,28 [24,28; 24,28], n=1	–	0 [0; 15,46], n=12 **$p^{1.1-2.1}$<0,001**
	Восстановительный период[1.2]	1626,15 [863,88; 2468,90], n=94 **$p^{1.2-2.2}$=0,01**	24,63 [16,64; 35,84], n=36	10,65 [3,55; 87,50], n=25	2,90 [0; 344,44], n=29
	Всего	1626,15 [816,70; 2322,37], n=107	24,28 [17,15; 35,47], n=37 **p^{1-2}<0,001** **p^{1-3}<0,001**	10,65 [3,55; 87,50], n=25	0 [0; 115,12], n=41 **p^{1-2}=0,005** **p^{1-3}<0,001**
Без боли[2]	Острый период[2.1]	1709,10 [867,09; 2298,58], n=71	745,89 [240,42; 1013,36], n=52	–	201,98 [79,68; 375,65], n=71 **$p^{1.1-2.1}$<0,001**
	Восстановительный период[2.2]	1065,00 [751,36; 1899,10], n=73	32,53 [29,04; 37,31], n=19	6,04 [4,97; 23,79], n=14	0 [0; 189,99], n=28
	Всего	1310,55 [777,28; 2045,65], n=144 **$p^{1.2-2.2}$=0,01** **p^{2-3}=0,04**	377,52 [72,36; 952,30], n=71 **p^{2-3}<0,001**	6,75 [5,33; 89,11], n=14	164,82 [0; 263,68], n=99 **p^{2-3}=0,002**
Контроль[3]		1892,20 [1415,60; 2000,00], n=32	1000,00 [686,68; 1000,00], n=32		295,35 [164,83; 511,22], n=32

Примечание: p – при сравнении групп тестом Манна – Уитни.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

снижение концентрации BDNF в остром периоде по сравнению с пациентами, имеющими повреждение каротидных бассейнов слева, справа, и контролем ($p^{1.1-3.1}$=0,04; $p^{2.1-3.1}$=0,02; p^{3-4}=0,04). Содержание NGF снижено у пациентов с поражением ВББ по сравнению с лицами с инсультом в ПКБ в остром периоде ($p^{2.1-3.1}$=0,03), а также по сравнению с контролем при любой локализации (p^{1-4}<0,001; p^{2-4}<0,001; p^{3-4}<0,001). Уровень β-NGF в восстановительном периоде, наоборот, возрастал при локализации инсульта в ВББ ($p^{1.2-3.2}$=0,02; $p^{2.2-3.2}$=0,008). Показано снижение NT-3 при любой локализации поражения по сравнению с контролем (p^{1-4}=0,002; p^{2-4}=0,002; p^{3-4}<0,001).

Для уточнения влияния нейротрофинов на формирование постинсультного болевого синдрома (ПИБС) пациенты были разделены на подгруппы с болью и без нее (табл. 5).

Выявлены особенности нейротрофинового обмена у пациентов с ПИБС. В восстановительном периоде инсульта у данной группы пациентов наблюдалось значимое повышение уровня BDNF по сравнению с группой без боли ($p^{1.2-2.2}$=0,01), в которой значения данного нейротрофина оставались низкими и значимо отличались от показателей в контрольной группе (p^{2-3}=0,04). У пациентов с ПИБС на протяжении всего периода наблюдения оставались низкими показатели NGF, что отличало их от группы без ПИБС и контроля (p^{1-2}<0,001; p^{2-3}<0,001). Кроме этого, у лиц с болевым синдромом в остром периоде инсульта значимо снижался уровень NT-3, что значимо отличало их от пациентов без болевого синдрома ($p^{1.1-2.1}$<0,001).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейротрофические белки образуются из белков-предшественников, которые затем расщепляются под действием мембран-ассоциированных или внеклеточных протеаз и превращаются в активные формы [3]. Зрелые нейротрофины в основном связываются с тирозинкиназными рецепторами (Trk): NGF – с TrkA, BDNF – с TrkB, а NT-3 – с TrkC – и оказывают влияние на размножение и дифференцировку прогениторных клеток, регуляцию синаптической передачи и долговременной потенциации в нервной системе [3, 5].

Наиболее изученным нейротрофином является BDNF, экспрессия которого наблюдается в нейронах различных фенотипов и локализации, особенно в гиппокампе и коре головного мозга [3]. Кроме этого, установлена экспрессия BDNF в астроцитах, фибробластах, шванновских клетках, тромбоцитах, гладких миоцитах, почках, простате [6]. Результаты нашего исследования не показали значимого изменения уровня BDNF по сравнению с контролем у пациентов в остром и восстановительном периодах инсульта. Однако имеются работы, которые указывают на то, что наличие специфического полиморфизма одного нуклеотида val66met в гене BDNF является фактором, определяющим потенциал восстановления неврологических функций при травмах и инсультах [7]. Установлена связь между концентрацией BDNF и степенью сосудистого повреждения белого вещества мозга [8]. Метаанализ исследований 2021 года установил значимую отрицательную корреляцию между баллами шкалы инсульта NIHSS и содержанием BDNF в крови во время острой фазы инсульта. Уровни BDNF были значительно ниже у пациентов с инсультом по сравнению со здоровыми людьми, однако не отмечено корреляции между BDNF и объемом инфаркта или функциональным исходом при последующем наблюдении [9]. Установлено влияние низких уровней BDNF на возникновение постинсультной депрессии [10].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В настоящее время имеются экспериментальные работы, показывающие эффективность использования суперэкспрессированных с помощью BDNF мезенхимальных стволовых клеток для лечения индуцированной ишемии головного мозга на животных моделях [11]. Помимо того, показано, что генотип BDNF у здоровых лиц обуславливает кортикальную возбудимость головного мозга в ответ на транскраниальную магнитную стимуляцию [12].

Нашими исследованиями показана роль BDNF в возникновении постинсультной боли, что подтверждается рядом работ о влиянии данного нейротрофина на возникновение нейропатической боли [13, 14]. На животных моделях выявлено участие рецепторов P2X7, TrkB-киназного пути и BDNF в патогенезе центральной постинсультной боли и постинсультной депрессии [15, 16]. Транскраниальная магнитная стимуляция у пациентов с постинсультным болевым синдромом показала свою эффективность и привела к повышению уровня BDNF в крови [17].

Нами установлено снижение уровня NGF у пациентов с инсультом. Число исследований роли NGF при ОНМК значительно меньше, чем роли BDNF, и они в основном выполнены на животных моделях. Так, на грызунах показано, что интравентрикулярная инъекция NGF при ишемии переднего мозга значительно уменьшала вероятность возникновения отсроченной гибели нейронов гиппокампа. При этом тканевое содержание NGF в гиппокампе снижалось через двое суток после ишемии и восстанавливалось до исходного уровня через одну неделю [18]. При интравентрикулярном введении грызунам NGF в неонатальной модели гипоксии – ишемии было выявлено его нейропротекторное воздействие на развивающийся мозг [19]. В настоящее время планируются исследования по совместному использованию NGF с электропунктурой в качестве нейропротектора при ишемии головного мозга [20]. В доступной нам литературе имелось только одно исследование NGF при ПИБС, показавшее снижение его уровня при синдроме болевого плеча после инсульта [21].

В нашей работе показано значимое снижение уровня NT-3 у пациентов с инсультом. В экспериментальных исследованиях определено положительное влияние NT-3 на восстановление неврологических функций при острой очаговой ишемии головного мозга [22, 23]. При ОНМК у пациентов найдено только одно исследование, показывающее повышение уровня NT-3 после транскраниальной магнитной стимуляции [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены следующие особенности нейротрофинового спектра у пациентов с инсультом в остром и восстановительном периодах:

1) показано, что уровень BDNF не отличался в различные периоды после инсульта и в контрольной группе ($p>0,05$). У пациентов с инсультом наблюдалось значимое снижение уровня NT-3 на протяжении острого и восстановительного периодов ($p^{1-3}=0,003$; $p^{2-3}<0,001$). Концентрации NGF снижались в восстановительном периоде инсульта по сравнению с его значениями в остром периоде ($p^{1-2}<0,001$). При этом уровни NGF и NT-3 в остром периоде были значимо выше, чем в более поздние сроки после инсульта ($p^{1-2}=0,01$). Указанные изменения были характерны для пациентов с инфарктом мозга и с внутримозговыми кровоизлияниями ($p^{1-3}<0,001$; $p^{2-3}<0,001$);

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

2) установлены отличия показателей нейротрофинов при различной локализации инсульта. При поражении вертебро-базилярного бассейна выявлено значительное снижение концентрации BDNF в остром периоде по сравнению с повреждением каротидных бассейнов и контролем ($p^{1.1-3.1}$=0,04; $p^{2.1-3.1}$=0,02; p^{3-4}=0,04). В остром периоде значения NGF также снижались у лиц с инсультом в вертебро-базилярном бассейне по сравнению с поражением правого каротидного бассейна ($p^{2.1-3.1}$=0,03) и контрольными показателями (p^{3-4}<0,001). Однако в восстановительном периоде при поражении вертебро-базилярного бассейна происходило увеличение концентрации фракции β-NGF ($p^{1.2-3.2}$=0,02; $p^{2.2-3.2}$=0,008). Снижение NT-3 было характерно для инсульта любой локализации (p^{1-4}=0,002; p^{2-4}=0,002; p^{3-4}<0,001);
3) при постинсультном болевом синдроме наблюдались изменения уровней нейротрофинов, возможно, отражающие механизмы патологической нейропластичности. В восстановительном периоде инсульта у данной группы пациентов установлено значимое повышение уровня BDNF по сравнению с группой без боли ($p^{1.2-2.2}$=0,01), в которой он оставался низким и значимо отличался от контроля (p^{2-3}=0,04). У пациентов с постинсультным болевым синдромом на протяжении всего периода наблюдения сохранялись низкие показатели NGF, что отличало их от группы без ПИБС и контроля (p^{1-2}<0,001; p^{2-3}<0,001). Кроме этого, у лиц с болевым синдромом в остром периоде инсульта значимо снижался уровень NT-3, что отличало их от пациентов без болевого синдрома ($p^{1.1-2.1}$<0,001).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2019 Stroke Collaborators (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
2. Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plasticity of the nervous system. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004;3:73. (In Russian)
3. Saharnova T.A., Vedunova M.V., Muhina I.V. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its role in central nervous system function. *Neurochemistry*. 2012;4(29):269–277. (In Russian)
4. Mourão A.M., Laélia C.C.V., Mery N.S.A., et al. Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Prognosis in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(3):735–40. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.013
5. Keefe K.M., Sheikh I.S., Smith G.M. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):548. doi: 10.3390/ijms18030548
6. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777
7. Balkaya M., Sunghee C. Genetics of Stroke Recovery: BDNF Val66met Polymorphism in Stroke Recovery and Its Interaction with Aging. *Neurobiology of Disease*. 2019;126:36–46. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.009
8. Lasek-Bal A., Jędrzejowska-Szypułka H., Różycka J., et al. Low Concentration of BDNF in the Acute Phase of Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients. *Medical Science Monitor*. 2015;21:3900–3905. doi: 10.12659/MSM.895358
9. Karantali E., Kazis D., Papavasileiou V., et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*. 2021;57(3):297. doi: 10.3390/medicina57030297
10. Zhang E., Liao P. Brain-derived Neurotrophic Factor and Post-stroke Depression. *Journal of Neuroscience Research*. 2020;98(3):537–48. doi: 10.1002/jnr.24510
11. Zhou X., Deng X., Liu M., et al. Intranasal Delivery of BDNF-Loaded Small Extracellular Vesicles for Cerebral Ischemia Therapy. *Journal of Controlled Release*. 2023;357:1–19. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.03.033
12. Uhm K.E., Kim Y.-H., Yoon K.J., et al. BDNF Genotype Influence the Efficacy of rTMS in Stroke Patients. *Neuroscience Letters*. 2015;594:117–21. doi: 10.1016/j.neulet.2015.03.053
13. Smith P.A. BDNF in Neuropathic Pain; the Culprit that Cannot Be Apprehended. *Neuroscience*. 2024;543:49–64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.02.020
14. Mazzitelli M., Kiritoshi T., Presto P., et al. BDNF Signaling and Pain Modulation. *Cells*. 2025;14(7):476. doi: 10.3390/cells14070476
15. Kuan Y.-H., Shih H.-C., Shyu B.-C. Involvement of P2X7 Receptors and BDNF in the Pathogenesis of Central Poststroke Pain. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1099:211–27. doi: 10.1007/978-981-13-1756-9_18
16. Infantino R., Schiano C., Luongo L., et al. MED1/BDNF/TrkB Pathway Is Involved in Thalamic Hemorrhage-Induced Pain and Depression by Regulating Microglia. *Neurobiology of Disease*. 2022;164:105611. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105611

17. Zhao C.-G., Sun W., Ju F., et al. Analgesic Effects of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Acute Central Poststroke Pain. *Pain and Therapy*. 2021. doi: 10.1007/s40122-021-00261-0
18. Shigeno T., Mima T., Takakura K., et al. Amelioration of Delayed Neuronal Death in the Hippocampus by Nerve Growth Factor. *The Journal of Neuroscience.* 1991;11(9):2914–19. doi: 10.1523/JNEUROSCI.11-09-02914.1991
19. Holtzman D.M., Sheldon R.A., Jaffe W., et al. Nerve Growth Factor Protects the Neonatal Brain against Hypoxic-Ischemic Injury. *Annals of Neurology.* 1996;39(1):114–22. doi: 10.1002/ana.410390117
20. Dai M., Zhao Y., Jia Z., et al. Effect of Specific Mode Electroacupuncture Stimulation Combined with NGF during the Ischaemic Stroke: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Clinics.* 2024 Jan;79:100451. doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100451
21. Lei M., Wang Y., Chen Q., et al. Changes in Serum Levels of Pain Mediators in Hemiplegic Shoulder Pain. *Brain and Behavior.* 2023 Dec;13(12):e3289. doi: 10.1002/brb3.3289
22. Zhang Z.-X., Wang R.- Z., Wang R.- Z., et al. Transplantation of Neural Stem Cells Modified by Human Neurotrophin-3 Promotes Functional Recovery after Transient Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Neuroscience Letters*. 2008 Oct;444(3):227–30. doi: 10.1016/j.neulet.2008.08.049
23. Moghanlou A.E., Yazdanian M., Roshani S., et al. Neuroprotective Effects of Pre-Ischemic Exercise Are Linked to Expression of NT-3/NT-4 and TrkB/TrkC in Rats. *Brain Research Bulletin*. 2023 Mar;194:54–63. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.01.004
24. Zhang H.-X., Wu H.-J., Qi X.-Y., et al. The Effect of Repeated Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Rehabilitation Training on Post-Stroke Cognitive Impairment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2023 Nov;27(21):10547–52. doi: 10.26355/eurrev_202311_34332

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.040
УДК 616.857:616-08-035

Глеб О.В.✉, Чернуха Т.Н.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Эффективность и безопасность лечения абоботулотоксином хронической мигрени

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Глеб О.В. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных; Чернуха Т.Н. – критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, одобрение финального варианта рукописи.
Финансирование: финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.
Благодарности: авторы выражают благодарность сотрудникам Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии.

Подана: 31.02.2025
Принята: 03.06.2025
Контакты: hlebvolha@gmail.com

Резюме

Цель. Проанализировать результаты терапии пациентов с хронической мигренью (ХМ) препаратом ботулинического токсина типа А (БТА).
Материалы и методы. Неврологический осмотр и тестирование пациентов проводились до лечения и через 4 недели после введения БТА. Пациенты вели дневник головной боли, по которому проводилась оценка частоты и интенсивности головной боли по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также заполняли опросники Headache Impact Test (индекс HIT-6) и Headache-attributed lost time (индекс HALT).
Результаты. Инъекции abobotulinumtoxin A (диспорт) на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии получил 51 пациент с ХМ, из них 43 женщины и 8 мужчин. Средний возраст пациентов составил 44,9±10 лет. При первом введении доза препарата составила 300 [300; 300] ЕД. В среднем доза повторной инъекции составила 425 [300; 500] ЕД. Срок повторного введения был 4 [3; 6] месяца от предыдущей инъекции. По данным дневников головной боли до инъекции БТА пациенты отмечали 21,4 [16,0; 26,0] дня головной боли в течение месяца. Интенсивность приступов головной боли по ВАШ составляла 7,0 [6,3; 8,2] балла. На фоне проведенного лечения получено уменьшение числа дней головной боли в течение месяца до 10,8 [8,0; 12,0] ($p<0,001$) и снижение интенсивности приступа головной боли по ВАШ до 5,1 [4,3; 5,8] балла ($p<0,001$). Средний балл по HIT-6 составил 66,2 [64,0; 68,0] балла до выполнения инъекции, что соответствует тяжелому воздействию на повседневную активность пациентов. Через месяц после лечения отмечалось уменьшение индекса до 58,2 [54,0; 63,0] балла – существенное воздействие на повседневную активность ($p<0,001$). До инъекции БТА индекс HALT составил 70,6 [29,0; 108,0] (сильное воздействие головной боли на пациента), через 3 месяца после инъекции – 19,9 [10,0; 30,0], что соответствует среднему уровню воздействия ($p<0,001$).

Заключение. В результате терапии инъекциями БТА пациентов с ХМ было получено достоверное снижение частоты и интенсивности головной боли, повышение трудоспособности и улучшение качества жизни пациентов.
Ключевые слова: хроническая мигрень, ботулинический токсин типа А, дневник головной боли, Headache Impact Test, Headache-attributed lost time

Hleb V.✉, Charnukha T.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Efficacy and Safety of Abobotulinumtoxin Treatment for Chronic Migraine

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Hleb V. – substantial contribution to the study concept and design, data collection, analysis and interpretation; Charnukha T. – critical revision of the article in terms of significant intellectual content, approval of the final version of the manuscript.
Funding: the authors did not receive financial support from pharmaceuticals and medical device manufacturers.
Acknowledgements: the authors express their gratitude to the staff of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery.

Submitted: 31.02.2025
Accepted: 03.06.2025
Contacts: hlebvolha@gmail.com

Abstract

Purpose. To analyze results of treating patients with chronic migraine (CM) with botulinum toxin type A (BTA).
Materials and methods. Neurological examination and testing of patients were carried out before treatment and 4 weeks after BTA administration. Patients kept a headache diary, which was used to assess the frequency and intensity of headaches on a 10-point visual analogue scale (VAS), and also filled out the Headache Impact Test (HIT-6 index) and Headache-attributed lost time (HALT index) questionnaires.
Results. A total of 51 patients with CM received injections of abobotulinumtoxin A (Dysport) at the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, of which 43 were women and 8 men. The average age of the patients was 44.9±10 years. The dose of the drug at the first administration was 300 [300; 300] units. The average dose of repeated injection was 425 [300; 500] units. The re-injection period was 4 [3; 6] months from the previous injection. The patients reported 21.4 [16.0; 26.0] headache days per month before BTA injection according to headache diaries. The intensity of headache attacks according to VAS was 7.0 [6.3; 8,2]. The decrease in the number of headache days per month to 10.8 [8.0; 12.0] ($p<0.001$) and a decrease in the intensity of a headache attack according to VAS to 5.1 [4.3; 5.8] ($p<0.001$) were obtained during the treatment. The mean HIT-6 score was 66.2 [64.0; 68.0] before injection, which corresponded to a severe impact on patients' daily activities. There was a decrease in the index to 58.2 [54.0; 63.0] points ($p<0.001$) a month after treatment, which corresponded to a significant effect on daily activity. The HALT index was 70.6 [29.0; 108.0] (severe headache impact on the patient) before BTA injection and 19.9 [10.0; 30.0] (moderate impact) 3 months after injection ($p<0.001$).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Conclusion. A significant reduction in headaches frequency and intensity, an increased ability to work and an improvement in the quality of life were obtained as a result of therapy with BTA injections in CM patients.
Keywords: chronic migraine, botulinum toxin type A, headache diary, Headache Impact Test, Headache-attributed lost time

■ ВВЕДЕНИЕ

Мигрень занимает третье место в мире по распространенности и седьмое по утрате трудоспособности среди людей в возрасте до 50 лет [1]. По данным исследований, проведенных в 2016 году, около 14% населения мира страдает мигренью [2]. Примерно у 2,2% взрослого населения устанавливается диагноз хроническая мигрень (ХМ). ХМ чаще встречается у женщин и обычно начинает проявляться в возрасте от 10 до 20 лет, достигая максимума в 30–45 лет. После 55–60 лет частота и интенсивность приступов мигрени начинает снижаться [3].

Для ХМ существуют четкие диагностические критерии, утвержденные Международной классификацией головной боли (МКГБ-3), которые необходимо соблюдать в повседневной клинической практике для установления правильного диагноза и подбора адекватной терапии. ХМ – это головная боль, возникающая 15 и более дней в месяц в течение 3 и более месяцев с наличием типичных приступов мигрени с аурой или без ауры 8 и более дней в месяц [4]. Известно, что ХМ в значительной степени снижает качество жизни пациентов и приводит к еще большей потере трудоспособности, чем эпизодическая мигрень [5]. Переход эпизодической мигрени в ХМ представляет собой сложный механизм, который до конца не изучен. Известно, что в патогенезе ХМ принимает участие повышенная возбудимость коры головного мозга, нейрогенное воспаление и центральная сенситизация [6]. Известны модифицируемые факторы риска трансформации эпизодической мигрени в ХМ: частота приступов головной боли, стресс и неэффективность принимаемой терапии для купирования приступов [7]. Пациенты с ХМ часто принимают большое количество обезболивающих препаратов, что может ухудшить течение заболевания, приводя к формированию вторичной головной боли, называемой лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ) [8]. Данный тип головной боли характеризуется наличием головной боли на протяжении 15 дней и более в месяц у пациента с уже существующей первичной головной болью, которая возникает вследствие избыточного применения препаратов для купирования острых или симптоматических приступов головной боли (простых анальгетиков или нестероидных противовоспалительных средств в течение более 15 дней в месяц, триптанов и комбинированных анальгетиков не менее 10 дней в месяц) [4].

Лечение мигрени делится на два основных направления: купирование приступов и профилактическое лечение. При установлении диагноза ХМ обязателен подбор лекарственных средств на длительный прием с целью уменьшения количества и интенсивности приступов, а также предотвращения развития ЛИГБ [9].

У ряда пациентов медикаментозное профилактическое лечение оказывается недостаточно эффективным или приводит к развитию нежелательных явлений, в связи с чем актуален поиск более действенных и безопасных способов терапии ХМ [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты терапии пациентов с ХМ препаратом БТА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии, лечение ХМ инъекциями абоботулотоксина получил 51 пациент, из них 43 женщины и 8 мужчин. Средний возраст пациентов с ХМ составил 44,9±10 лет.

Для лечения пациентов с установленным диагнозом ХМ согласно критериям МКГБ-3 использовался препарат abobotulinum toxin A (диспорт) во флаконах, содержащих 500 ЕД лиофилизированного порошка ботулинического токсина типа А (БТА). Лечение проводилось как «off-label» показание к применению, не вошедшее в инструкцию по применению к данному лекарственному средству.

Было разработано информированное согласие на медицинское вмешательство в соответствии с Законом Республики Беларусь «О здравоохранении» статья 18 от 18.06.1993 № 2435-XII (ред. от 21.10.2016), утвержденное на заседании этического комитета РНПЦ неврологии и нейрохирургии № 3 от 14.03.2018. Лечение осуществлялось на платной основе.

Введение осуществляли в асептических условиях процедурного кабинета. В качестве растворителя использовался физиологический раствор, разведение препарата осуществлялось непосредственно перед введением. Применялось разведение 500 ЕД БТА на 2,5 мл физиологического раствора.

Критериями включения в исследование было наличие у пациента установленного диагноза ХМ по МКГБ-3. Критериями исключения пациентов было наличие воспалительных изменений кожи в месте инъекций, беременности и лактации, аллергии на вводимый препарат или его компоненты, тяжелых декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний, острой психотической продуктивной симптоматики, токсических, дисметаболических состояний.

Неврологический осмотр и тестирование пациентов проводились до лечения. Пациенты самостоятельно вели дневник головной боли, по которому проводилась оценка частоты, а также интенсивности головной боли по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Во время посещения врача-невролога пациенты заполняли опросник Headache Impact Test (индекс HIT-6), показывающий влияние головной боли на повседневную активность, а также опросник Headache-attributed lost time (индекс HALT), отражающий время нетрудоспособности, связанной с головной болью. Через 1 месяц после введения abobotulinumtoxin A (диспорт) проводились повторный осмотр, оценка дневника головной боли, а также пациенты заполняли опросник HIT-6. Через 3 месяца после лечения пациенты с ХМ заполняли опросник HALT.

По результатам оценки шкалы индекса HALT устанавливались 4 стадии воздействия головной боли: ст. I (0–5) – минимальное или нечастое воздействие головной боли; ст. II (6–10) – легкое или нечастое воздействие; ст. III (11–20) – среднее воздействие; ст. IV (20+) – сильное воздействие. На основании индекса HALT оценивается утраченное продуктивное время пациентом из-за недомогания вследствие головной боли [10]. При оценке шкалы влияния головной боли на повседневную активность с использованием индекса HIT-6 выделяли четыре степени воздействия на повседневную активность: легкое воздействие, показатели по шкале

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

HIT-6 – 36–49 баллов; умеренное воздействие – 50–55; существенное влияние – 56–59; тяжелое воздействие – 60–78 [11].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программы STATISTICA 8.0 (StatSoft, США). Для проверки нормальности использовался критерий Колмогорова – Смирнова – Лиллифора. При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены как медиана значений и интерквартильный интервал Me (25%; 75%). При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Различия считали статистически значимыми при P<0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, включенные в исследование, получали инъекции БТА с 2018 по 2024 г. в условиях неврологического отделения № 3 РНПЦ неврологии и нейрохирургии с последующим наблюдением врача-невролога в консультативно-поликлиническом отделении РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Повторные инъекции были выполнены у 19 пациентов. У 36 пациентов также был установлен сопутствующий диагноз ЛИГБ в соответствии с МКГБ-3. Лечение выполнялось после подписания информированного согласия, у пациента имелась возможность в доступной форме получить ответы на все имеющиеся вопросы.

Точки инъекций в область головы и шеи соответствовали международной стандартной схеме «фиксированных точек» и «Следуя за болью» Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis – PREEMPT, предложенной в 2010 году [12].

При первом введении доза препарата составила 300 [300; 300] ЕД. У 9 (47,4%) пациентов при повторной инъекции в связи с недостаточным эффектом доза препарата была увеличена до 500 ЕД. В среднем доза повторной инъекции составила 425 [300; 500] ЕД. Дата повторного введения определялась у каждого пациента индивидуально и зависела от клинической картины, эффекта от предыдущих инъекций и составила 4 [3; 6] месяца от предыдущей инъекции.

По данным дневников головной боли до инъекции БТА пациенты отмечали в среднем 21,4 [16,0; 26,0] дня головной боли в течение месяца. Интенсивность приступов головной боли по ВАШ составляла 7,0 [6,3; 8,2] балла. На фоне проведенного лечения было получено достоверное уменьшение числа дней головной боли в течение месяца до 10,8 [8,0; 12,0] (Wilcoxon test, T=53,00; Z=5,717, p<0,001) и снижение интенсивности приступа головной боли по ВАШ в среднем до 5,1 [4,3; 5,8] балла (Wilcoxon test, T=53,00; Z=5,717, p<0,001).

Средний балл по шкале HIT-6 составил 66,2 [64,0; 68,0] балла до выполнения инъекции, что соответствует тяжелому воздействию на повседневную активность пациентов. Через месяц после лечения отмечалось уменьшение индекса HIT-6 до 58,2 [54,0; 63,0] балла – существенное воздействие на повседневную активность (Wilcoxon test, T=0,00; Z=5,905, p<0,001). Данные результаты свидетельствовали о положительном влиянии проведения инъекций БТА на трудоспособность и повседневную деятельность пациентов с ХМ.

До инъекции БТА индекс HALT составил 70,6 [29,0; 108,0] (сильное воздействие головной боли на пациента), через 3 месяца после инъекции – 19,9 [10,0; 30,0], что соответствует среднему уровню воздействия (Wilcoxon test, T=0,00; Z=5,717, p<0,001).

Все пациенты постоянно заполняли дневники головной боли, в которых помимо частоты и интенсивности головной боли по ВАШ фиксировалась информация о частоте приема и дозах обезболивающих препаратов. Врачом при каждом визите выполнялся анализ данных, проводились разъяснительные беседы об опасности бесконтрольного приема обезболивающих лекарственных средств, разъяснялись механизмы возникновения ЛИГБ.

Все пациенты исследуемой группы получали профилактическую медикаментозную терапию ХМ в течение не менее 3 месяцев. Коррекция доз препаратов за месяц до инъекции БТА и в течение 3 месяцев после лечения не проводилась.

Пациентам назначались лекарственные препараты, входящие в клинические протоколы «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» и имеющие доказанную эффективность. Препараты, относящиеся к уровню доказательности А, – противосудорожные (топирамат), бета-блокаторы (пропранолол, метопролол), а также к уровню доказательности В – трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (венлафаксин) [13]. Часто на фоне приема данных групп лекарственных средств у пациентов с ХМ отмечается развитие нежелательных явлений, а также может отмечаться недостаточная эффективность лечения, что приводит к отмене проводимой терапии или требует назначения дополнительных методов лечения [14]. В нашем исследовании инъекции БТА для терапии ХМ предлагались пациентам, у которых возможности медикаментозной коррекции были исчерпаны или недостаточно эффективны.

Профилактическое лечение ХМ инъекциями БТА относится к уровню доказательности А [15]. Фармакологическая группа, к которой относится БТА, – миорелаксант периферического действия, код АТС – M03AX01 [16]. Впервые эффективность применения БТА при головной боли отметил пластический хирург W. Binder в 1998 году, когда после проведения инъекций ботулотоксина для коррекции мимических морщин межбровной области и лба многие его пациентки отметили уменьшение частоты, интенсивности и длительности головных болей [17]. В 2010 году в результате проведения двух мультицентровых клинических исследований в рамках программы PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Treatment) была доказана безопасность и эффективность применения инъекций БТА в лечении ХМ. 1384 пациентам выполнялось введение БТА или плацебо каждые 12 недель в течение 56 недель. Было доказано, что применение БТА по сравнению с плацебо приводит к значительному уменьшению числа дней с головной болью, снижению частоты приступов мигрени, общего количества часов с головной болью в дни головной боли, частоты применения триптанов, улучшению качества жизни пациентов и повышению их трудоспособности [12]. В результате был предложен протокол инъекций «фиксированных точек», включающий в себя 31 точку 7 зон головы и шеи, а также протокол инъекций «Следуя за болью» (дополнительно 1–8 точек) и их комбинации. Данный принцип введения препарата обеспечивает его распределение в анатомических областях сенсорной иннервации шейными сегментами и чувствительными волокнами тригеминальной системы, конечные ветви которых являются главной точкой приложения действия БТА при лечении ХМ [18].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Механизм действия БТА при ХМ заключается в том, что он блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптической нервно-мышечной терминали путем расщепления синаптосомального протеина Snap-25, то есть предотвращает транспорт и слияние везикул, содержащих ацетилхолин, с пресинаптической мембраной. Также БТА останавливает нейрогенное воспаление за счет ослабления выделения нейропептидов из ноцицепторов нервных волокон, снижает периферическую сенситизацию и влияет на центральную сенситизацию. В результате этого происходит снижение интенсивности боли при ХМ и осуществляется профилактика возникновения новых приступов мигрени [19].

Также было доказано, что лечение БТА приводит к уменьшению степени выраженности таких коморбидных состояний, как тревога и депрессия, которые влияют на тяжесть течения ХМ [20].

Для лечения ХМ БТА может использоваться совместно с таблетированными профилактическими препаратами, особенно при наличии ЛИГБ, а также в качестве профилактического лечения первой линии при наличии противопоказаний к применению таблетированных лекарственных средств. Также пациент самостоятельно может выбирать БТА как препарат профилактического лечения первой линии [21].

Терапия БТА отменяется при неэффективности лечения, то есть если две повторные инъекции БТА с интервалом в 12 недель не привели к уменьшению дней с головной болью при ХМ хотя бы на 30%, а также при устойчивом переходе ХМ в эпизодическую мигрень на протяжении трех месяцев [21]. По данным метаанализа, опубликованного в 2022 году, подтверждена эффективность применения инъекций онаботулотоксина А при ХМ, что позволяет сократить количество дней с мигренью более чем на 50% после 24 недель лечения [22].

Действие БТА у пациентов с ХМ в исследуемой группе по данным опроса наступало на 9-й [4; 30] день после инъекции. Пик действия приходился на 17-й день. Согласно международному протоколу PREEMPT повторное введение рекомендуется проводить через 12 недель, а для достижения стабильного результата рекомендовано не менее 5 повторных инъекций. В связи с тем, что данный вид лечения оказывался платно и по желанию пациента, в среднем повторные инъекции БТА при ХМ выполнялись через 4 [3; 6] месяца.

Все пациенты осматривались врачом-неврологом через 1 месяц после инъекции, при этом целенаправленно проводился осмотр на предмет нежелательных явлений: диплопии, птоза, асимметрии лица. Слабость мышц лба является ожидаемым явлением из-за особенностей действия БТА, поэтому пациентов необходимо предупреждать о возможности возникновения такой реакции, а при повторных инъекциях для уменьшения вероятности развития нежелательных явлений можно смещать точки инъекции в области лба на 1–1,5 см. Из 51 пациента, который получил инъекции БТА при лечении ХМ, 2 женщины отметили слабость мышц лба, невозможность поднять брови. У всех пациентов было отмечено уменьшение количества и глубины морщин в области лба.

По данным разных авторов, побочные эффекты при лечении ХМ инъекциями БТА обычно легкие и преходящие и включают в себя чрезмерную слабость инъецированных или рядом расположенных мышц. Устойчивость к инъекциям БТА развивается редко – в 5% случаев – и зависит от частоты и дозы введения БТА [21].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов исследования, выполненного в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, доказана эффективность и безопасность лечения инъекциями абоботулотоксина в дозе 300–500 ЕД. В результате терапии инъекциями абоботулотоксина пациентов с ХМ было получено достоверное снижение частоты и интенсивности головной боли, повышение трудоспособности и улучшение качества жизни пациентов, что свидетельствует об эффективности данного вида терапии для лечения ХМ. Полученные в ходе исследования результаты вошли в инструкцию по применению, утвержденную Министерством здравоохранения [23], что позволяет более широко использовать препараты БТА в комплексной терапии пациентов с ХМ в Республике Беларусь.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Steiner T.J., Stovner L.J., Vos T. GBD 2015: Migraine is the third cause of disability in under 50s. *J. Headache Pain*. 2016;17:104. doi: 10.1186/s10194-016-0699-5
2. Øie L. R., Kurth T., Gulati S., Dodick D.W. Migraine and risk of stroke. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 2020;91(6):593–604. doi: 10.1136/jnnp-2018-318254
3. Natoli J.L., Manack A., Dean B., et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30:599. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x
4. International Headache Society. *International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3*. 23 Apr 2018.
5. Bigal M.E., Serrano D., Reed M., et al. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71:559. doi: 10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
6. Schwedt T.J. Chronic migraine. *BMJ*. 2014;348:1416. doi: 10.1136/bmj.g1416
7. Bigal M.E., Lipton R.B. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006;46:1334–1343. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00577.x
8. Diener H.C., Holle D., Solbach K. Medication-overuse headache: Risk factors, pathophysiology and management. *Nat. Rev. Neurol.* 2016;12:575–583. doi: 10.1038/nrneurol.2016.124
9. Lipton R.B., Silberstein S.D. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55(2):103–122. doi: 10.1111/head.12505_2
10. Steiner T.J. The HALT and HART indices. *J. Headache Pain.* 2007;8(1):22–25.
11. Kosinski M., Bayliss M.S., Bjorner J.B. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *QuallifeRes.* 2003;12(8):963–974. doi: 10.1023/a:1026119331193
12. Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804–814. doi: 10.1177/0333102410364677
13. May A., Schulte L.H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):455–464. doi: 10.1038/nrneurol.2016.93
14. Ford J.H., Jackson J., Milligan G., et al. A real-world analysis of migraine: a cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. *Headache*. 2017;57(10):1532–1544. doi: 10.1111/head.13202
15. Jabbari B. Treatment of refractory pain with botulinum toxins – an evidence-based review. *Pain Med*. 2011;12(11):1594–1606. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01245.x
16. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment* (electronic resource). Available at: http:// https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf (accessed 15 January 2019).
17. Napriyenko M., Oknin V., Sazonova A., et al. Type A botulinum toxin (disport) in treatment of chronic forms of primary headache. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2008;5:14–21. (in Russian)
18. Tassorelli C., Tedeschi G., Sarchielli P., et al. Optimizing the long-term management of chronic migraine with onabotulinumtoxinA in real life. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(2):167–176. doi: 10.1080/14737175.2018.1419867
19. Aurora S.K., Brin M.F. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*. 2017;57(1):109–125. doi: 10.1111/head.12999
20. Boudreau D.P. Prophylactic onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine and comorbid depression: An open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression and anxiety. *Int J Gen Med.* 2015;9:79–86. doi: 10.2147/IJGM.S70456
21. Latysheva N., Filatova E., Tabeeva G. Practical issues of management of patients with chronic migraine. Recommendations from Russian experts. *Neuromuscular diseases*. 2015;3:31–36. (in Russian)
22. Lanteri-Minet M., Ducros A., Francois C. Effectiveness of onabotulinumtoxin A (BOTOX(R)) for the preventive treatment of chronic migraine: a meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalalgia*. 2022;42(14):1543–1564. doi: 10.1177/03331024221123058
23. Mar'enko I., Kostyuk T., Charnukha T. *Algorithm for selecting treatment for patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. Instructions for use.* Ministry of Health of the Republic of Belarus. 04.12.2020; № 117-1120. (in Russian)

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.041
УДК 616.134.9-007.271-07-089

Самочерных К.А.[1], Волкодав О.В.[2]✉, Зинченко С.А.[2], Волкодав С.О.[2]
[1] Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург
[2] Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь

Субгалеальное вентрикуло-субарахноидальное стентирование: лечебный комплекс для восстановления ликвородинамики у недоношенных детей

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Самочерных К.А.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Волкодав О.В.; сбор материала, обработка, написание текста – Зинченко С.А.; сбор материала, обработка, написание текста – Волкодав С.О.

Подана: 25.02.2025
Принята: 30.05.2025
Контакты: oleg_vlad.volk@mail.ru

Резюме

Введение. На современном этапе в детской нейрохирургии при лечении постгеморрагической гидроцефалии (ПГГ) широко применяется методика вентрикуло-субгалеального дренирования (ВСГД), которая обеспечивает пролонгированное дренирование желудочков, санацию желудочков от крови с устранением их динамической окклюзии, но при этом не обеспечивает физиологического оттока ликвора в субарахноидальное пространство (САП). Существует необходимость обобщения опыта использования данной методики у недоношенных детей с учетом технических возможностей, механизмов дисфункции и повышения эффективности функционирования дренажа по восстановлению ликвородинамики, оттока и всасывания ликвора.
Цель. Анализ случаев применения ВСГД и лечебного комплекса субгалеального вентрикуло-субарахноидального стентирования при ПГГ у недоношенных детей.
Материалы и методы. В статье обобщен опыт использования ВСГД при лечении ПГГ у 246 недоношенных детей за период с 2000 по 2024 г., Крым. Выделены 2 группы. В первой группе у 152 детей выполнялось ВСГД с отведением ликвора в сформированный субгалеальный карман. Во второй группе у 94 детей произведено одновременное отведение ликвора из желудочков в субгалеальный карман и САП авторской системой вентрикуло-субарахноидального стентирования (ВСС).
Результаты. Отмечено повышение показателей компенсации ПГГ при субгалеальном ВСС ($p<0,001$) за счет устранения окклюзии и восстановления циркуляции ликвора с сохранением краниоспинального комплаенса. Обеспечивается возможность санации ликвора физиологическим раствором через помпу системы, что позволяет исключить дисфункцию вентрикулярного и субгалеального дренажей. Субгалеальное ВСС позволяет сгладить перепады ВЧД в послеоперационном периоде

с адаптацией резорбтивной емкости САП к нарастающему объему продукции ликвора первых месяцев.
Заключение. Полученные данные позволяют расширить возможности лечения ПГГ по восстановлению ликвородинамики с эволюцией оперативного подхода от субгалеального дренирования к комплексу дренирования желудочков в субгалеальный карман и САП.
Ключевые слова: субгалеальное дренирование, вентрикуло-субарахноидальное стентирование, ликвородинамика, гидроцефалия, лечение, недоношенные дети

Samochernykh K.[1], Volkodav O.[2]✉, Zinchenko S.[2], Volkodav S.[2]
[1] Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A. L. Polenov – branch of the Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg
[2] V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

Subgaleal Ventriculo-Subarachnoid Stenting Complex for Restoring Cerebrospinal Fluid Dynamics in Premature Infants

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: research concept and design, editing – Samochernykh K.; research concept and design of the research, material collecting, processing, text writing – Volkodav O.; material collecting, processing, text writing – Zinchenko S.; material collecting, processing, text writing – Volkodav S.

Submitted: 25.02.2025
Accepted: 30.05.2025
Contacts: oleg_vlad.volk@mail.ru

Abstract

Introduction. Currently, in pediatric neurosurgery in the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus (PHH), the technique of subgaleal drainage is widely used, which provides prolonged ventricular drainage, and ventricular sanitation from the blood with the elimination of their dynamic occlusion, but does not provide a physiological outflow of cerebrospinal fluid into the subarachnoid space (SAS). There is a need to generalize the experience of using this technique in premature infants, taking into account technical capabilities, mechanisms of dysfunction and improving the efficiency of drainage to restore cerebrospinal fluid dynamics, outflow and absorption of cerebrospinal fluid.
Purpose. To analyze cases of using the subgaleal drainage technique and the therapeutic complex of subgaleal ventriculo-subarachnoid stenting for PHH in preterm infants.
Materials and methods. The article summarizes the experience of applying the subgaleal drainage when treating PHH in 246 premature infants in the period from 2000 to 2024, in Crimea. Two groups were created. In the first group, 152 children underwent the subgaleal drainage with cerebrospinal fluid removal into the formed subgaleal pocket. In the second group, 94 children underwent simultaneous removal of cerebrospinal fluid from the ventricles into the subgaleal pocket and SAS using the author's ventriculo-subarachnoid stenting (VSS) system.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Results. There was an increase in PHH compensation in subgaleal VSS (p<0.001) due to the elimination of occlusion and restoration of cerebrospinal fluid circulation while maintaining craniospinal compliance. It allows sanitizing the cerebrospinal fluid with saline solution through the pump of the system, which enables excluding ventricular and subgaleal drainages dysfunction. Subgaleal VSS makes it possible to smooth out ICP fluctuations in the postoperative period with the adaptation of the absorptive capacity of SAS to the increasing volume of cerebrospinal fluid production in the first months.
Conclusion. The data obtained allow expanding opportunities for PHH treatment in terms of restoring cerebrospinal fluid dynamics by evolution of the surgical approach from subgaleal drainage to a a complex of ventricular drainage into the subgaleal pocket and SAS.
Keywords: subgaleal drainage, ventriculo-subarachnoid stenting, cerebrospinal fluid dynamics, hydrocephalus, treatment, premature infants

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе в детской нейрохирургии при лечении постгеморрагической гидроцефалии (ПГГ) проводятся различные дренирующие операции [1–16]. У недоношенных детей широко используется методика вентрикуло-субгалеального дренирования (ВСГД) с изолированным экстракраниальным отведением ликвора в субгалеальный карман [1–8]. ВСГД направлено на пролонгированное дренирование желудочков, санацию желудочков от крови с устранением их динамической окклюзии, но при этом не обеспечивает физиологического оттока ликвора в субарахноидальное пространство (САП). Существует необходимость обобщения опыта использования данной методики у недоношенных детей с учетом технических возможностей, механизмов дисфункции и эффективности функционирования дренажа по восстановлению ликвородинамики [1–8, 13–16]. Отмечается необходимость персонализации лечения, направленного на восстановление ликвородинамики, оттока и всасывания ликвора [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ случаев применения ВСГД и лечебного комплекса субгалеального вентрикуло-субарахноидального стентирования при ПГГ у недоношенных детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье рассмотрены варианты субгалеального дренирования у 246 недоношенных детей с ПГГ. Все операции были выполнены за период с 2000 по 2024 г., Крым. Выделены 2 группы. В первой группе у 152 детей выполнялось изолированное ВСГД с отведением ликвора в сформированный субгалеальный карман. Во второй группе у 94 детей произведено одновременное отведение ликвора из желудочков в субгалеальный карман и САП авторской системой вентрикуло-субарахноидального стентирования (ВСС) [2, 16].

ВСГД применялось как метод временного отведения ликвора в субгалеальный карман для купирования внутричерепной гипертензии, выведения избыточного

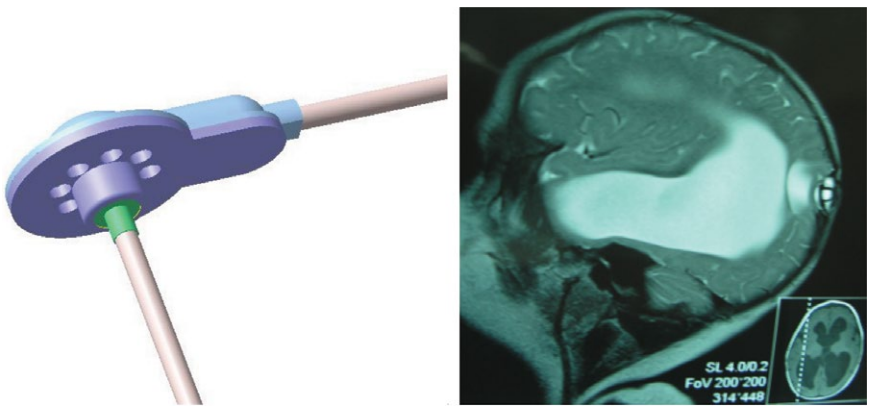
НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

количества ликвора с декомпрессией желудочков мозга и длительной санации ликвора от крови и белка. Для этого проводился разрез кожи, последующая пункционная коагуляция соединительнотканной мембраны и твердой мозговой оболочки по краю больного родничка кпереди от коронарного шва и латерально 15 мм от сагиттального шва. Использовался силиконовый дренаж, проксимальный конец которого устанавливался в передний рог – тело бокового желудочка с фиксацией за манжету, а дистальный – в субгалеальный карман.

При асимметричной гидроцефалии с разобщением боковых желудочков и двусторонней блокадой отверстий Монро мы выполняли бивентрикулярное ВСГД [15].

A B

Рис. 1. A – ребенок К. с постгеморрагической гидроцефалией, 32 недели, масса 1380 г; B – после операции бивентрикулярного ВСГД с коррекцией окружности головы. Компьютерная томография (положение дренажей и субгалеальный карман)
Fig. 1. A – child K. with posthemorrhagic hydrocephalus, 32 weeks old, weight 1380 g; B – after surgery for biventricular subgaleal drainage with head circumference correction. Computed tomography (drainage position and subgaleal pocket)



A B

Рис. 2. A – система вентрикуло-субарахноидального стентирования; B – МРТ после операции
Fig. 2. A – ventriculo-subarachnoid stenting system; B – MRI after the surgery

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Для этого проводилось пункционное погружение дренажей в область передних отделов боковых желудочков по краю большого родничка с последующим перемещением дистальных сегментов дренажей в сформированный субгалеальный карман правой теменной области (рис. 1).

В послеоперационном периоде изменяется краниоспинальный комплаенс [11]. Для нормализации ВЧД после выведения ликвора с уменьшением размеров головы (при дренировании расширенных желудочков в субгалеальный карман) всем детям проводилась неинвазивная циркулярная коррекция окружности головы (КОГ) на протяжении 5–7 суток (см. рис. 1).

Во второй группе выполнялось одновременное дренирование желудочков в субгалеальный карман и конвекситальное САП авторской системой ВСС [2, 16]. Субгалеальное дренирование при отведении ликвора из желудочков в САП позволяло сгладить перепады ВЧД в послеоперационном периоде с адаптацией резорбтивной емкости САП к нарастающему объему продукции ликвора первых месяцев жизни (рис. 2).

При обработке данных использовалась прикладная программа STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Для сравнения процентных долей компенсации ПГГ в 2 группах применялся точный критерий Фишера. Достоверными изменениями показателей считали такие, при которых вероятность нулевой гипотезы была $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная эффективность оперативного лечения ПГГ у недоношенных детей по восстановлению ликвородинамики при субгалеальном дренировании (первая группа) и при одновременном отведении ликвора из желудочков в субгалеальный карман и САП (вторая группа) оценивалась по точному критерию Фишера.

Для наглядности дополнительно был предложен хирургический индекс стабилизации ликвородинамики (ХИСЛ), отражающий процент компенсации ПГГ без вентрикулоперитонеального шунтирования в каждой группе [12].

Были выделены следующие критерии оценки ХИСЛ: <30% – малая эффективность компенсации ПГГ; 30–50% – средняя эффективность компенсации ПГГ; >50% – высокая эффективность компенсации ПГГ; эти данные отражены в таблице.

В 1-й группе компенсация гидроцефалии наблюдалась у 19 из 152 детей, что составило 12,6% (малая эффективность). Во 2-й группе компенсация гидроцефалии была отмечена у 59 из 94 детей, что составило 62,8% (высокая эффективность).

При сравнении процентных долей по точному критерию Фишера отмечено достоверное повышение показателей компенсации гидроцефалии после включения в лечебный комплекс ВСС во 2-й группе по сравнению с 1-й группой ($p<0,001$).

Сравнительный анализ компенсации гидроцефалии по группам
Comparative analysis of hydrocephalus compensation by groups

Группы	Всего детей	Компенсация гидроцефалии	ХИСЛ (%)	p*
1-я группа Субгалеальное дренирование	152	19	12,6	<0,001
2-я группа Субгалеальное дренирование в комплексе с вентрикуло-субарахноидальным стентированием	94	59	62,8	

Примечание: * по точному критерию Фишера.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Было отмечено, что эффективность функционирования субгалеального дренажа обеспечивалась направлением и глубиной его постановки в боковой желудочек.

Первоначально при выполнении ВСГД силиконовый катетер устанавливался в передний рог бокового желудочка на глубину 3 см, фиксировался за манжету и погружался в сформированный субгалеальный карман в теменной области. В последующем глубина установки в боковой желудочек составила 5 см. Это объясняется тем, что в динамике восстановительного процесса с нарастанием толщины мозгового плаща отмечалось выхождение короткого дренажа из желудочка в вещество полушария мозга с нарушением дренирования ликвора, формированием кист и порэнцефалических полостей, прогрессированием гидроцефалии.

Направление дренажа в тело бокового желудочка обеспечивало адекватное дренирование ликвора при блокировании (окклюзии) отверстия Монро и сегментировании переднего рога бокового желудочка.

Кратность пункционного выведения ликвора из субгалеального кармана определялась наличием гипертензионной симптоматики и состоянием ребенка (допустимый разовый объем выведения ликвора до 10 мл/кг массы тела ребенка).

Отдельного внимания заслуживает диаметр силиконового трубчатого дренажа. Отмечено, что оптимальный диаметр внутреннего просвета дренажа был 1,2 мм. При меньшем диаметре чаще наблюдалась дисфункция, вызванная перекрытием внутреннего просвета дренажа сгустками крови и фибрина с выключением субгалеального кармана.

Таким образом, были выделены причины дисфункции ВСГД. Технические причины были связаны с диаметром просвета, направлением, недостаточной глубиной постановки и миграцией дренажа, перекрытием перфораций короткого вентрикулярного дренажа с его выхождением из желудочка в вещество мозга (при увеличении толщины мозгового плаща после операции) с формированием порэнцефалических полостей.

На наш взгляд, патофизиологические причины дисфункции системы были чаще обусловлены окклюзией дренажа сгустками крови и фибрина. Выполнение пролонгированного управляемого гидравлического арахноэнцефалолиза (ПУГА) с введением физиологического раствора через помпу при субгалеальном ВСС позволяло исключить дисфункцию вентрикулярного и субгалеального дренажа с санацией желудочков и САП.

В результате ВСГД обеспечивало оптимальные условия для пролонгированного дренирования желудочков, санации желудочков от крови с контролем белкового и клеточного состава ликвора, регуляцию ВЧД. К положительным характеристикам ВСГД следует также отнести снижение риска инфекционно-воспалительных осложнений после операции, обусловленных особенностями ухода (ребенок в кювезе, режим ИВЛ, необходимость частой санации, перекладывания и перестилания, кормление через зонд). Гарантируется контроль за объемом выводимого ликвора с исключением гипер- или гиподренажных состояний. При этом ВСГД в 1-й группе ограничивалось только выведением избыточного ликвора с кровью из желудочков в субгалеальный карман с устранением их динамической окклюзии [1, 2].

Во 2-й группе ликвор из желудочков системой ВСС дренировался в САП и субгалеальный карман. При выборе места позиционирования вентрикулярного дренажа (затылочный или передний рог бокового желудочка) учитывался ряд аспектов:

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

надежность дренирования, малая травматичность, возможные структура и прогноз послеоперационных осложнений (припадков, ранней окклюзии шунта и др.). Учитывая наличие предрасположенности недоношенных детей с ПГГ к эпилепсии и минимальную толщину мозгового плаща, вентрикулярный дренаж устанавливался преимущественно в задний рог бокового желудочка (окципитальная имплантация), что составило 94% от всех ВСС. Дистальный дренаж системы ВСС перемещался в субгалеальный карман (рис. 2).

Выполнение субгалеального ВСС расширяло механизмы патогенетической коррекции ПГГ с уменьшением процента вентрикулоперитонеального шунтирования. Так, в 1-й группе вентрикулоперитонеальное шунтирование было выполнено у 133 детей (87,4%) с удалением субгалеального дренажа. Во 2-й группе вентрикулоперитонеальное шунтирование было проведено только у 25 детей (37,2%). Для этого дистальный катетер системы ВСС из субгалеального кармана соединяли с перитонеальным шунтом, который выводили на переднюю брюшную стенку и погружали парамедианно в брюшную полость на глубину 15–20 см. При выборе параметров клапана шунта мы ориентировались на среднее пропускное давление шунта 70–110 мм в. ст.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Авторский подход при ВСГД у недоношенных детей обеспечивался включением методик циркулярной КОГ, ПУГА физиологическим раствором и ВСС, что позволяет расширить современные технические возможности по устранению механизмов дисфункции дренажа и повышению его эффективности в восстановлении ликвородинамики.

КОГ после субгалеального дренирования проводилась всем детям в послеоперационном периоде для сохранения краниоспинального комплаенса [11] и устранения возможной дисфункции субгалеального дренажа («пустой» субгалеальный карман), вызванной низким давлением ликвора после его избыточного выведения во время постановки дренажа. Для этого мы использовали неинвазивную наружную циркулярную фиксацию окружности головы медицинским лейкопластырем [2].

Было отмечено, что КОГ сразу после операции (выведение ликвора во время операции сопровождается уменьшением ВЧД и размеров желудочков, западением родничков и захождением швов) на 5–7 суток позволяет в дальнейшем добиться стабилизации размеров желудочков на этом уровне.

В этот период изменяется краниоспинальный комплаенс [11]. Нами отмечены транзиторная отечность мягких тканей головы, что связано с перестройкой ликворного и венозного оттока (это подтверждается данными нейросонографии и допплерографии).

Этот феномен обозначен нами как изотоническая – изометрическая константа краниоцеребральной эластограммы, что важно учитывать для оценки и характеристики краниоспинального комплаенса [11, 12]. К 8–10-м суткам при нормализации ликворообращения и венозного оттока отечность полностью исчезает на фоне исходных послеоперационных размеров желудочков мозга с отсутствием окклюзионной ликворно-гипертензионной симптоматики. При одновременном дренировании ликвора в САП системой ВСС (2-я группа) субгалеальный карман имеет тенденцию к уменьшению и постепенному закрытию через 10–14 суток после операции с оттоком ликвора в САП.

КОГ обеспечивает сохранение изотонической – изометрической константы краниоцеребральной эластограммы при уменьшении размеров головы и желудочков во время операции и позволяет увеличить объем разгрузки желудочков от крови и ликвора до 50% от его физиологического возрастного с поправкой на коэффициент расширения боковых желудочков по данным нейровизуализации (НСГ, СКТ) перед операцией.

ПУГА во 2-й группе обеспечивал коррекцию механизмов патогенеза ПГГ. Известно, что факторами формирования ПГГ являются окклюзия желудочков и спаечный процесс при попадании крови в САП с макрофагальной инфильтрацией паутинной оболочки, изменением pH ликвора, глиальной пролиферацией и гиперплазией оболочек [3, 4]. Распространение крови по ликворной системе приводит к реактивным изменениям оболочек мозга, со 2–3-х суток начинается нарастающий фагоцитоз компонентов крови гистиоцитами и макрофагами. Первоначальное уменьшение продукции ликвора вследствие вазоспазма (паралитическая фаза) с последующим транзиторным усилением оттока ликвора (фаза гиперпродукции ликвора) сопровождается интенсивным удалением эритроцитов и компонентов крови, что обеспечивает саногенез ликвора [3, 4].

При малом и умеренном содержании крови в САП (отсутствие расширения САП по данным нейровизуализации) саногенез оказывается эффективным. Однако при большом содержании крови в САП гистиоцитарный фагоцитоз приводит лишь к частичной санации ликвора [3, 4]. Увеличение концентрации полиморфных лейкоцитов и лимфоцитов вокруг кровеносных сосудов приводит к инфильтрации мягкой и арахноидальной оболочек, их разрыхлению, деформации и фиброзу уже к 8–10-м суткам, что способствует развитию асептического спаечного процесса с полной или частичной блокадой ликворных путей, нарушением циркуляции и резорбции ликвора.

Субгалеальное ВСС при большом содержании крови в САП обеспечивает возможность активной санации ликвора с введением физиологического раствора через помпу ВСС и позволяет исключить дисфункцию вентрикулярного и субгалеального дренажа системы (т. е. выполнение ПУГА с санацией желудочков и САП).

При этом устраняется окклюзия желудочков с физиологическим отведением ликвора в САП и сохранением саногенеза [2]. Повышается эффективность функционирования субгалеального дренажа, снижается риск дисфункции.

Субгалеальное ВСС позволяет сохранить анатомо-физиологические механизмы регуляции ликвороциркуляции и резорбтивную способность САП (формирование арахноидальных ворсин и грануляций первых месяцев жизни ребенка).

■ ВЫВОДЫ

1. Эффективность функционирования субгалеального дренажа обеспечивается направлением и глубиной его постановки на 5 см в передний рог – тело бокового желудочка с оптимальным диаметром внутреннего просвета дренажа 1,2 мм.
2. Использование авторских методик КОГ, ПУГА и ВСС расширяет объем патогенетического лечения ПГГ у недоношенных детей. В послеоперационном периоде КОГ позволяет сохранить краниоспинальный комплаенс и устранить возможную дисфункцию субгалеального дренажа («пустой» субгалеальный карман).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

3. ПУГА при субгалеальном ВСС обеспечивает возможность активной санации ликвора с введением физиологического раствора через помпу ВСС и позволяет исключить дисфункцию вентрикулярного и субгалеального дренажа системы.
4. Субгалеальное ВСС обеспечивает физиологическое отведение ликвора в САП, сохранение механизмов регуляции ликвороциркуляции и саногенеза. Повышается эффективность функционирования субгалеального дренажа, снижается риск дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Samochernykh N.K., Abramov K.B., Nikolaenko M.S., et al. The treatment of patients with posthemorrhagic hydrocephalus. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2021;66(5):97–104. (In Russ.) https://www.researchgate.net/publication/35693958
2. Samochernykh K.A., Volkodav O.V. Stage-by-stage treatment of hydrocephalus in premature infants. *Russian journal of neurosurgery*. 2024;26(3):23–30. (In Russ.). https://www.researchgate.net
3. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(3):242–58. https://www.researchgate.net
4. Tan A.P., Svrckova P., Cowan F. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(4):690–717. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.04.008
5. Melo J.R.T., Passos R.K., Carvalho M.L.C. Cerebrospinal fluid drainage options for posthemorrhagic hydrocephalus in premature neonates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(7):433–438. https://doi.org/10.1590/0004-282X20170060
6. Christian E.A., Melamed E.F., Peck E. Surgical management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(3):278–84. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
7. Kryukov E.Yu., Iova A.S., Andrushchenko N.V., et al. Personalization of treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in newborns. *Neurosurgery and neurology of children*. 2017;3(17):58–62. (In Russ.) https://www.researchgate.net
8. Zaben M., Finnigan A., Bhatti M.I., et al. The initial neurosurgical interventions for the treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: A focused review. *Br J Neurosurg*. 2016;30(1):7–10. https://www.researchgate.net/publication/28287331
9. Wellons J.C., Shannon C.N., Holubkov R. Hydrocephalus Clinical Research Network. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr*. 2017;20(1):19–29. https://www.researchgate.net
10. Kulkarni A.V., Sgouros S., Leitner Y., et al. International Infant Hydrocephalus Study (IIHS): 5-year health outcome results of a prospective, multicenter comparison of endoscopic third ventriculostomy (ETV) and shunt for infant hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst.* 2018;34(12):2391–2397. DOI: 10.1007/s00381-018-3896-5
11. Atiskov Yu.A., Samochernykh K.A., Khachatryan V.A. Estimation of craniospinal compliance. *Russian journal of neurosurgery*. 2017;4:42–49. (In Russ.). https://www.researchgate.net
12. Volkodav O.V., Zinchenko S.A., Samochernykh K.A., et al. Diagnostic options in premature infants with hydrocephalus. Criteria for restoring the brain mantle. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. 2024;16(2):23–31. (In Russ.) https://www.researchgate.net/publication/37471817
13. Di Rocco C., Turgut M., Jallo G., et al. (eds) Complications of CSF Shunting in Hydrocephalus: Prevention, Identification, and Management. *Springer International Publishing*. 2015:322. DOI: 10.1007/978-3-319-09961-3_20
14. Volpe J.J. (2008) *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia. https://logobook.ru13555755
15. Volkodav O.V. Patent № 2715535. RU. Method for the treatment of post-hemorrhagic occlusive hydrocephalus in newborns. Publ. 26.02.2020. Bul. № 7. (In Russ.) https://patents.google.com/patent/RU2715535C1/ru
16. Volkodav O.V. Patent № 2721455. RU. Method for the treatment of progressive hydrocephalus in children. Publ. 19.05.2020. Bul. № 14. (In Russ.) https://patents.google.com/patent/RU2721455C1/ru

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.042
УДК 616.835.8-079

Ходулев В.И.[1]✉, Кобылко О.В.[2], Ковалев А.А.[3]
[1] Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
[2] Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь
[3] Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Клиническая и электронейромиографическая характеристика пациентов с радикулопатией L5

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Ходулев В.И. – разработка концепции, дизайна исследования, анализ клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование статьи; Кобылко О.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование статьи; Ковалев А.А. – анализ клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Подана: 04.02.2025
Принята: 05.05.2025
Контакты: khodulev@tut.by

Резюме

Введение. Радикулопатия L5 является наиболее распространенной одноуровневой радикулопатией, с которой встречаются специалисты в нейрофизиологических лабораториях. Электронейромиографические исследования при радикулопатии разнятся, их трудно сравнивать друг с другом из-за отличий в критериях включения пациентов в исследование, методах электродиагностического тестирования и отсутствия золотого стандарта диагностики.
Цель. Определить клиническую и электронейромиографическую характеристику состояния нервов нижних конечностей и установить диагностическую значимость параметров F-волн, зарегистрированных при исследовании малоберцового и большеберцового нервов у пациентов с радикулопатией L5.
Материалы и методы. Был обследован 31 пациент с изолированной радикулопатией L5. Проведено клиническое обследование и электронейромиографическое исследование моторных волокон малоберцового, большеберцового и сенсорных волокон икроножного нервов. Анализировали амплитуду и площадь М-ответа, скорость проведения импульса, а также параметры F-волн: минимальную, среднюю и максимальную латентность, хронодисперсию, частоту встречаемости, среднюю и объединенную длительность всех полученных F-волн.
Результаты. У пациентов с радикулопатией L5 при неврологическом осмотре на стороне поражения выявлена изолированная слабость разгибателя большого пальца стопы у 38,7%, а разгибателя стопы и разгибателя большого пальца – у 16,1% ($p<0,001$). Нарушение болевой чувствительности в дерматоме L5 выявлено в 90,3% случаев. При электронейромиографическом исследовании малоберцового нерва обнаружено снижение амплитуды и площади М-ответа с короткого разгибателя пальца. ROC-анализ параметров F-волны показал, что значение показателя площади под кривой оказалось наибольшим при анализе длительности F-волны при исследовании большеберцового нерва, чем латентностей F-волны и хронодисперсии

при исследовании малоберцового нерва, и, следовательно, свидетельствует о ее большей диагностической значимости.
Заключение. При радикулопатии L5 болевой синдром в нижних конечностях характеризовался как нейропатическими, так и считающимися ненейропатическими дескрипторами боли и провоцировался изменением положения тела. Основные электронейромиографические изменения были связаны со снижением амплитуды М-ответа с короткого разгибателя пальца при тестировании малоберцового нерва и увеличением длительности F-волны при исследовании большеберцового нерва. Подробный анамнез болевого синдрома, связанного с положением тела, клинические данные в сочетании с электрофизиологическими и нейровизуализационными методами могут обеспечить всестороннее понимание этой радикулопатии.
Ключевые слова: радикулопатия L5, электронейромиография, длительность F-волны, большеберцовый нерв, нейропатическая боль

Khodulev V.[1]✉, Kabylka A.[2], Kovalev A.[3]
[1] Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
[2] Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus
[3] Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Clinical and Electroneuromyographic Characteristics of Patients with L5 Radiculopathy

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Khodulev V. – study concept and design, analysis, review of publications on the topic of the article, text editing; Kabylka A. – study concept and design, clinical data collection and analysis, review of publications on the topic of the article, text writing and editing; Kovalev A. – clinical data collection and analysis, review of publications on the topic of the article, text writing and editing.

Submitted: 04.02.2025
Accepted: 05.05.2025
Contacts: khodulev@tut.by

Abstract

Introduction. L5 radiculopathy is the most common single-level radiculopathy encountered by specialists in neurophysiological laboratories. Electroneuromyographic studies of radiculopathy vary and are difficult to compare with each other due to differences in patient inclusion criteria, electrodiagnostic testing methods, and the lack of a diagnostic gold standard.
Purpose. To determine clinical and electroneuromyographic characteristics of the lower limb nerves and to establish the diagnostic significance of F-wave parameters recorded during peroneal and tibial nerves examination in patients with L5 radiculopathy.
Materials and methods. A total of thirty-one patients with isolated L5 radiculopathy were examined. A clinical examination and electroneuromyographic testing of the motor fibers of the peroneal, tibial and sensory fibers of the sural nerves were performed. The amplitude and area of the M-response, impulse conduction velocity, and F-wave parameters were analyzed: minimum, average, and maximum latency, chronodispersion, incidence, average and pooled duration of all obtained F-waves.

Results. In patients with L5 radiculopathy, the neurological examination on the affected side revealed the big toe extensor isolated weakness in 38.7%, and that of the foot extensors and big toe extensor in 16.1% ($p<0.001$). Impaired pain sensitivity in the L5 dermatome was detected in 90.3% of cases. The electroneuromyographic examination of the peroneal nerve revealed a decrease in the amplitude and area of the M-response from the extensor digitorum brevis muscle. The ROC analysis of F-wave parameters showed that the area under the curve was higher for F-wave duration in the tibial nerve than for F-wave latencies and chronodispersion in the peroneal nerve, indicating its greater diagnostic value.

Conclusion. In L5 radiculopathy, lower limb pain was characterized by both neuropathic and non-neuropathic pain descriptors and was elicited by changes in body position. The main electroneuromyographic changes were associated with a decrease in the amplitude of the M-response from the extensor digitorum brevis muscle in the peroneal nerve and an increase in the F-wave duration in the tibial nerve. A detailed history of postural pain, clinical data, and electrophysiological and neuroimaging testing may provide a comprehensive understanding of this radiculopathy.

Keywords: L5 radiculopathy, electroneuromyography, F-wave duration, tibial nerve, neuropathic pain

■ ВВЕДЕНИЕ

Радикулопатия – это патологический процесс на уровне спинномозговых корешков, возникающий в результате механического и химического повреждения и проявляющийся болью, чувствительными или двигательными нарушениями в соответствующем дерматоме или миотоме, снижением или утратой соответствующих рефлексов. Правильный диагноз пояснично-крестцовой радикулопатии важен для своевременного и адекватного лечения. Ее диагностика основывается на анамнезе, клинической картине, данных нейровизуализации и нейрофизиологических исследованиях. Нейровизуализация имеет низкую специфичность, поскольку дегенеративные изменения и грыжа диска часто наблюдаются и у здоровых людей. Электрофизиологические исследования выявляют функциональные нарушения нервных волокон и особенно полезны в случаях с отрицательными результатами визуализации или нетипичными клиническими проявлениями [1].

Проведенные электронейромиографические (ЭНМГ) исследования при радикулопатии разнятся, их трудно сравнивать друг с другом из-за отличий в критериях включения пациентов в исследование, методах электродиагностического тестирования и отсутствия золотого стандарта диагностики пояснично-крестцовой радикулопатии [1, 2]. F-волна представляет собой низкоамплитудный поздний моторный ответ и отражает проводимость моторного сегмента нерва между точкой стимуляции и соответствующими мотонейронами в спинном мозге. Она особенно полезна при неинвазивной оценке проксимального сегмента периферического нерва, например нервного корешка. Анализ F-волн показал противоречивую чувствительность в различных исследованиях при диагностике радикулопатий. Наиболее частые ЭНМГ-изменения обнаруживают со стороны минимальной латентности F-волны [2, 3].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Однако до сих пор не ясно, какие параметры F-волны в большей степени изменяются при радикулопатии L5.

Радикулопатия L5 является наиболее распространенной одноуровневой радикулопатией, с которой встречаются специалисты в нейрофизиологических лабораториях. Во всех исследованиях без исключения принято считать, что при радикулопатии L5 тестирование и анализ F-волны проводятся путем стимуляции малоберцового нерва с записью с короткого разгибателя пальцев, который иннервируется L5-корешком. Тогда как при радикулопатии S1 исследуется большеберцовый нерв с записью с мышцы, отводящей большой палец стопы, которая иннервируется в основном из корешков S1 и S2 [2–5]. Все эти результаты согласуются с классическими миотомными диаграммами, поскольку короткий разгибатель пальцев обычно получает свой доминирующий вклад от L5-корешка, а мышца, отводящая большой палец стопы, – от S1-корешка. Однако анатомические руководства указывают на то, что в иннервации мышцы, отводящей большой палец стопы, принимает участие и L5-корешок [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клиническую и ЭНМГ-характеристику состояния нервов нижних конечностей и установить диагностическую значимость параметров F-волн, зарегистрированных при исследовании малоберцового и большеберцового нервов у пациентов с радикулопатией L5.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был обследован 31 пациент с изолированной радикулопатией L5 (12 женщин, 19 мужчин) в возрасте 22–61 года (медиана 41 (36; 47) год) при росте 173 (165,5; 181,5) см. Контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев (24 женщины, 16 мужчин) в возрасте от 23 до 56 лет (медиана 35 (30; 42) лет) при росте 168 (160; 176,5) см. Критериями включения служили жалобы на боли в ноге ниже коленного сустава в распределении дерматома L5 или в сочетании с болями в бедре и поясничной области; снижение силы в мышцах – разгибателях стопы, в разгибателе большого пальца стопы, а также наличие парамедианной грыжи межпозвонкового диска L4–L5 или фораминальной грыжи межпозвонкового диска L5–S1 или их сочетание с соответствующей латерализацией, компремирующей корешок L5, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Критериями исключения были: возраст младше 18 и старше 70 лет, наличие у пациента сахарного диабета, системных заболеваний, злокачественных новообразований в анамнезе, клинических или электрофизиологических признаков полиневропатии, предыдущий прием пациентом лекарств, считающихся токсичными для периферической нервной системы. Оценка болевого синдрома проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), опросников Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) и Мак-Гилла [7, 8]. Также у всех пациентов оценивался тест Ласега и «кашлевого толчка».

ЭНМГ-исследование моторных волокон малоберцового, большеберцового и сенсорных волокон икроножного нервов было выполнено по стандартной методике. Анализировали амплитуду и площадь М-ответа, скорость проведения импульса

(СПИ) по нервам, а также параметры F-волн: минимальную, среднюю и максимальную латентность ($F_{мин}$, $F_{ср}$, $F_{макс}$) в серии из 10 последовательных F-волн, хронодисперсию ($F_{хр}$), частоту встречаемости, среднюю ($F_{дл}$) и объединенную длительность ($F_{одл}$) всех полученных F-волн. $F_{одл}$ определяли как разницу между $F_{мин}$ и максимальной латентностью окончания (возвращением к изолинии) последней F-волны среди всей серии F-волн [9]. Полученные показатели с поврежденной стороны сравнивали с неповрежденной стороной и контрольной группой.

Проверка распределения количественных признаков на соответствие модели нормального распределения Гаусса осуществлялась при помощи критерия Шапиро – Уилка. При условии нормального распределения данные представлены как среднее ±SD (стандартное отклонение), при распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы и квартилей (25%; 75%). Сравнение значений параметров F-волны между 2 сторонами были выполнены с использованием парного t-теста. Для сравнения группы пациентов с контрольной группой использовали двухвыборочный t-тест или непараметрический тест Манна – Уитни. Для сравнения более чем 2 групп по количественным признакам использовался непараметрический тест Краскела – Уоллиса с последующим апостериорным сравнением групп попарно тестом Данна (post-hoc test) с учетом поправки на множественные сравнения (метод Холма). Для оценки силы связи количественных переменных использовался коэффициент корреляции Пирсона (rs), если одна из переменных являлась дихотомической (бинарной), то использовался бисериальный коэффициент корреляции (rb). На основании данных контрольной группы были определены диапазоны различий между сторонами. С учетом наличия в контрольной группе линейной корреляционной связи показателей латентности F-волны ($F_{мин}$, $F_{ср}$, $F_{макс}$) с признаками «возраст» и «рост», данные показатели контрольной группы были скорректированы при помощи уравнения линейной регрессии в зависимости от значений вышеуказанных признаков группы пациентов. Для анализа связи категориальных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Оценка прогностичности количественных признаков выполнена с помощью ROC-анализа. В качестве количественной меры прогностичности количественного признака выбрана площадь под ROC-кривой (AUC). Выбор оптимального порога отсечения выполнен методом Йодена (Youden's J statistic). При значении AUC, равном 0,9–1,0, качество модели оценивалось как отличное, 0,8–0,9 – как очень хорошее, 0,7–0,8 – как хорошее, 0,6–0,7 – как среднее, 0,5–0,6 – как неудовлетворительное. Уровень значимости принят равным менее 0,05. Все расчеты выполнены с помощью языка программирования для статистической обработки данных R, (версия 4.3.2) с применением пакетов tidyverse, pROC, rstatix, ggstatsplot, cutpointr.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Болевой синдром локализовался в нижней части спины в сочетании с болями в голени и бедре у 54,8%, с болью в ноге без болей в поясничной области – у 45,2% (p=0,612). У 27 пациентов (87,1%) интенсивность болевого синдрома была более выражена в голени, чем в поясничной области (p<0,001), а у 4 (12,9%) пациентов – одинакова или больше в поясничной области. Изолированная боль в области наружной поверхности голени наблюдалась у 25,8%, а в сочетании с болью в бедре – у 19,4%. Неприятные ощущения в виде парестезии или онемения в области первого, второго,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

третьего пальца или передней части подошвенной поверхности стопы наблюдались у 22,6% пациентов. У всех пациентов болевой синдром носил непостоянный характер, боли возникали после длительного нахождения в горизонтальном положении у 16 (51,6%) человек, при сидении – у 13 (41,3 %), при ходьбе – у 9 (29,0%), при наклоне туловища – у 5 (16,1%), в вечернее время – у 1 (3,2%). Облегчение наблюдалось при смене положения тела или принятии вынужденной позы. На основании опросника Мак-Гилла [7] боль в нижних конечностях характеризовалась как тупая, ноющая у 96,8% пациентов, как тянущая у 87,1%, колющая у 77,4%, давящая, сжимающая у 77,4%, жгучая у 74,2%, немая у 67,7%, «подобна удару током» у 67,7%, острая, режущая у 51,6%, разлитая у 45,2%, щиплющая у 45,2%, распирающая, растягивающая у 41,9%, пульсирующая у 38,7%, саднящая у 25,8%. По аффективным дескрипторам описывалась как «боль-помеха» у 96,8%, как боль, которая утомляет, изматывает, – у 87,1% пациентов, раздражает – у 67,7%, вызывает чувство тревоги – у 38,7%, обессиливает – у 35,5% пациентов.

Средняя продолжительность болевого синдрома составила 11,8±6,2 мес. Хронический болевой синдром отмечался у 93,5%, а подострый – у 6,5% пациентов ($p<0,001$). Интенсивность боли по ВАШ составила 4,3±1,4 балла, варьировала от 2,0 до 9,0 пункта. В основном боль характеризовалась как невропатическая и по шкале DN4 составила 5,0±1,3 балла, однако у 3 пациентов (9,7%) она была менее 4 баллов. Тем не менее у этих 3 пациентов отмечались изменения на ЭНМГ: у 2 была увеличена длительность F-волны и у 1 регистрировалась А-волна при исследовании большеберцового нерва. Выявлена корреляционная связь между показателями ВАШ и DN4 ($R=0,45$).

При неврологическом осмотре на стороне поражения выявлена изолированная слабость разгибателя большого пальца стопы у 38,7%, а разгибателя стопы и разгибателя большого пальца – у 16,1% ($p<0,001$). Нарушение болевой чувствительности в дерматоме L5 выявлено в 90,3% случаев: в виде гипестезии – 80% ($p<0,001$), гиперестезии – 19,3% ($p=0,011$), аллодинии – 6,5% ($p=0,238$) случаев. В одном случае аллодиния сочеталась с гиперестезией, в другом – с гиперпатией и гипестезией. Снижение тактильной чувствительности отмечено у 8 пациентов ($p=0,002$). Симптом «кашлевого толчка» был положительным у 54,8% ($p<0,001$), тест Ласега – у 67,7% ($p<0,001$) пациентов. У всех пациентов были сохранны ахилловы и коленные рефлексы, без разницы между сторонами.

У всех пациентов на фоне снижения высоты межпозвонковых дисков выявлены грыжи межпозвоночного диска: парамедианные L4–L5 (58,1%), фораминальные L5–S1 (25,8%) или их сочетание с соответствующей болевому синдрому латерализацией (16,1%). Сагиттальный размер парамедианных грыж межпозвонкового диска L4–L5 составил от 4,8 до 13 мм, в среднем 6,4±2,1 мм, а фораминальных грыж диска L5–S1 – от 3,7 до 9,1 мм, в среднем 6,2±2,1 мм.

В табл. 1 указано, что преимущественное снижение амплитуды и площади М-ответа было выявлено с короткого разгибателя пальца при стимуляции малоберцового нерва с поврежденной стороны по сравнению с неповрежденной стороной и было обнаружено у 19 пациентов (61,3%). При анализе М-ответа с передней большеберцовой мышцы отмечалось незначительное снижение амплитуды только по сравнению с контрольной группой ($p=0,010$). Тестирование большеберцового нерва также выявило снижение амплитуды по сравнению с неповрежденной стороной,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

но в меньшей степени – у 6 пациентов (19,3%), однако средние их значения не отличались (p>0,05).

В контрольной группе при анализе F-волны была выявлена линейная корреляционная связь между ростом, полом и $F_{мин}$ (r=0,711, r_b=0,927 соответственно). При этом признаки «рост» и «пол» выраженно коррелировали между собой (r_b=0,764). Менее значимая линейная корреляционная связь наблюдалась между возрастом и $F_{мин}$ (r=0,301). При построении модели множественной линейной регрессии выполнялась проверка на мультиколлинеарность (линейную связь между предикторами модели). В результате проверки признак «пол» был исключен из конечного уравнения

Таблица 1
Электронейромиографические параметры малоберцового и большеберцового нервов
Table 1
Electroneuromyographic parameters of the peroneal and tibial nerves

Показатели	Поврежденная сторона	Неповрежденная сторона	p_1	p_2	p_3	Контрольная группа
Малоберцовый нерв (короткий разгибатель пальцев)						
Амплитуда (мВ)	5,3±2,9	7,8±2,6	<0,001	<0,001	0,583	8,1 (6,0; 9,1)
Площадь (мВмс)	14,6±7,4	19,5 (16,8; 25,0)	<0,001	<0,001	0,232	23,7±8,8
СПИ (м/с)	46,1±3,6	47,3±4,0	0,195	0,003	0,161	48,6±3,3
Малоберцовый нерв (передняя большеберцовая мышца)						
Амплитуда (мВ)	13,2±3,2	14,2±3,1	0,203	0,010	0,168	15,2±1,9
Площадь (мВмс)	71,0±16,0	77,9±14,7	0,083	0,144	0,943	77,6±15,7
Большеберцовый нерв (мышца, отводящая большой палец стопы)						
Амплитуда (мВ)	16,2±5,6	16,7±6,2	0,748	0,007	0,039	20,4±6,8
Площадь (мВмс)	30,9 (26,0; 43,2)	34,3±14,1	0,874	0,017	0,009	43,3 (32,0; 50,8)
СПИ (м/с)	48,0±6,5	46,7±4,4 м/с	0,352	0,052	0,073	50,5±3,5

Примечание: p_1, p_2, p_3 – p-значение при сравнении между сторонами (p_1), между поврежденной (p_2), неповрежденной (p_3) сторонами и контрольной группой.

Таблица 2
Параметры F-волны при исследовании малоберцового нерва
Table 2
F-wave parameters in the peroneal nerve examination

Показатели	Поврежденная сторона	Неповрежденная сторона	p_1	p_2	p_3	Контрольная группа
$F_{мин}$ (мс)	51,8±5,8	50,1±4,5	0,238	0,003	0,055	49,9 (44,7; 50,5)
$F_{макс}$ (мс)	57,2±7,6	56,0±5,8	0,517	0,006	0,017	54,3 (49,3; 55,5)
$F_{ср}$ (мс)	54,0±6,2	52,5±4,9	0,359	0,002	0,014	51,6 (46,6; 52,2)
$F_{хр}$ (мс)	4,2 (2,9; 8,1)	5,9±2,5	0,516	0,730	0,211	5,1±2,1
$F_{дл}$ (мс)	9,7±1,5	9,2±1,6	0,284	0,580	0,639	9,5±2,0
$F_{одл}$ (мс)	14,0±2,7	14,5±2,9	0,490	0,247	0,062	13,3±2,1
Частота, %	48,7±28,5	53,5±33,2	0,541	0,008	0,061	70,0 (40; 100)

Примечание: p_1, p_2, p_3 – p-значения при сравнении между сторонами (p_1), между поврежденной (p_2), неповрежденной (p_3) сторонами и контрольной группой; $F_{мин}$, $F_{макс}$, $F_{ср}$ – минимальная, максимальная и средняя латентность, $F_{хр}$ – хронодисперсия, $F_{дл}$, $F_{одл}$ – средняя и объединенная длительность F-волн.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

регрессии. Включение признаков «рост» и «возраст» в общую модель множественной линейной регрессии продемонстрировало их значимую связь с $F_{мин}$ (скорректированный коэффициент детерминации R^2_{adj}=0,568, $b_{рост}$=0,335, p<0,001, $b_{возраст}$=0,097, p=0,026). Подобная корреляционная связь выявлена также для показателей $F_{ср}$ и $F_{макс}$. Следовательно, показатели латентности F-волны контрольной группы были скорректированы при помощи уравнения линейной регрессии в зависимости от значений вышеуказанных признаков группы пациентов. Параметры длительности F-волны ($F_{дл}$, $F_{одл}$) контрольной группы не коррелировали с ростом, полом и возрастом. Поэтому расчет модели множественной линейной регрессии для этих параметров не проводился.

В табл. 2 указано, что на поврежденной стороне при стимуляции малоберцового нерва отмечалось удлинение $F_{мин}$, $F_{ср}$ и $F_{макс}$ и снижение ее частоты. Увеличение $F_{мин}$ было выявлено у 9 (21%) пациентов и отмечалось только у тех пациентов, у которых была увеличена $F_{дл}$ при исследовании большеберцового нерва. На неповрежденной стороне выявлены менее выраженные изменения со стороны $F_{макс}$ и $F_{ср}$. У пациентов с увеличенной $F_{мин}$ положительный тест Ласега наблюдался в 7 (77,8%) из 9 случаев, тогда как без увеличения $F_{мин}$ – в 14 (63,6%) из 22 случаев (p=0,732), а положительный симптом кашлевого толчка был в 4 (44,4%) из 9 против 13 (59,1%) из 22 (p=0,721); снижение мышечной силы обнаружено в 5 (55,6%) из 9 против 12 (54,5%) из 22 (p=0,922) случаев соответственно. Также не обнаружено различий по интенсивности (ВАШ) и выраженности невропатической боли (DN4) среди пациентов с увеличенной $F_{мин}$ (4,0±1,5 и 5,0±1,1 балла) и не увеличенной $F_{мин}$ (4,4±1,4 и 5,0±1,4 балла) (p=0,930 и p=0,528) соответственно. В табл. 3 указано, что при ROC-анализе качество модели было хорошее для латентностей F-волны по сравнению с контрольной группой и неудовлетворительное – с неповрежденной стороной.

Таблица 3
Результаты ROC-анализа параметров при исследовании малоберцового нерва
Table 3
Results of ROC analysis of the peroneal nerve parameters

Показатели	AUC	Порог отсечения	Se	Sp
$F_{мин}$ (мс) ПС | НПС	0,599	50,500	0,667	0,654
$F_{ср}$ (мс) ПС | НПС	0,597	57,250	0,370	0,923
$F_{макс}$ (мс) ПС | НПС	0,565	60,550	0,370	0,885
$F_{хр}$ (мс) ПС | НПС	0,592	3,650	0,808	0,481
$F_{дл}$ (мс) ПС | НПС	0,600	8,575	0,880	0,348
$F_{одл}$ (мс) ПС | НПС	0,557	15,200	0,522	0,680
$F_{мин}$ (мс) ПС | К	0,746	51,343	0,630	1,000
$F_{ср}$ (мс) ПС | К	0,743	52,791	0,667	0,935
$F_{макс}$ (мс) ПС | К	0,703	56,480	0,593	0,935
$F_{хр}$ (мс) ПС | К	0,509	3,600	0,795	0,481
$F_{дл}$ (мс) ПС | К	0,581	8,450	0,920	0,436
$F_{одл}$ (мс) ПС | К	0,593	14,500	0,520	0,744

Примечание: $F_{мин}$, $F_{макс}$, $F_{ср}$ – минимальная, максимальная и средняя латентность, $F_{хр}$ – хронодисперсия, $F_{дл}$, $F_{одл}$ – средняя и объединенная длительность всей серии F-волн; AUC – площадь под ROC-кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность, ПС – поврежденная сторона, НПС – неповрежденная сторона, К – контроль.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Указано, что при исследовании большеберцового нерва отмечалось увеличение длительности и отсутствие изменения латентностей F-волны (табл. 4). Пролонгирование $F_{дл}$ наблюдалось у 23 из 31 (74,2%) пациента. У этих 23 пациентов достоверно чаще наблюдался тест Ласега (78,3%), тогда как у оставшихся пациентов без увеличения $F_{дл}$ – у 37,5% (p=0,034). Не получено различий между увеличенной и нормальной $F_{дл}$ при анализе болевого синдрома по шкалам ВАШ (p=0,763) и DN4 (p=0,303), а также наличием симптома кашлевого толчка (p=0,232) и снижением мышечной

Таблица 4
Параметры F-волны при исследовании большеберцового нерва
Table 4
F-wave parameters in the tibial nerve examination

Показатели	Поврежденная сторона	Неповрежденная сторона	p_1	p_2	p_3	Контрольная группа
$F_{мин}$ (мс)	52,7±5,3	52,1±5,3	0,518	0,226	0,518	51,2 (46,4; 52,5)
$F_{макс}$ (мс)	57,2±5,9	55,7 (53,3; 60,2)	0,774	0,018	0,226	55,5 (50,3; 56,9)
$F_{ср}$ (мс)	54,9±5,5	54,5±5,5	0,700	0,184	0,270	53,1 (48,3; 54,5)
$F_{хр}$ (мс)	4,2 (3,6; 5,2)	4,8 (4,1; 5,6)	0,176	0,769	0,106	4,2±0,9
$F_{дл}$ (мс)	19,3±4,2	15,6±3,4	0,003	<001	0,003	12,8±2,2
$F_{одл}$ (мс)	24,7±4,9	19,2±4,3	<0001	<0001	<0001	16,4±2,2
Частота, %	100%	100%	1	1	1	100%

Примечание: p_1, p_2, p_3 – p-значение при сравнении между сторонами (p_1), между поврежденной (p_2), неповрежденной (p_3) сторонами и контрольной группой; $F_{мин}$, $F_{макс}$, $F_{ср}$ – минимальная, максимальная и средняя латентность, $F_{хр}$ – хронодисперсия, $F_{дл}$, $F_{одл}$ – средняя и объединенная длительность всей серии F-волн.

Таблица 5
Результаты ROC-анализа параметров при исследовании большеберцового нерва
Table 5
Results of ROC analysis of the tibial nerve parameters

Показатели	AUC	Порог отсечения	Se	Sp
$F_{мин}$ (мс) ПС | НПС	0,548	50,400	0,677	0,484
$F_{ср}$ (мс) ПС | НПС	0,523	54,600	0,484	0,613
$F_{макс}$ (мс) НПС | ПС	0,491	53,700	0,742	0,355
$F_{хр}$ (мс) НПС | ПС	0,621	4,175	0,710	0,581
$F_{дл}$ (мс) ПС | НПС	0,774	17,025	0,774	0,742
$F_{одл}$ (мс) ПС | НПС	0,802	23,500	0,677	0,871
$F_{мин}$ (мс) ПС | К	0,631	55,308	0,290	1,000
$F_{ср}$ (мс) ПС | К	0,644	57,266	0,290	1,000
$F_{макс}$ (мс) Контроль | ПС	0,350	51,743	0,613	0,161
$F_{хр}$ (мс) ПС | К	0,517	5,400	0,258	0,925
$F_{дл}$ (мс) ПС | К	0,933	17,000	0,774	0,975
$F_{одл}$ (мс) ПС | К	0,927	20,450	0,806	1,000

Примечание: $F_{мин}$, $F_{макс}$, $F_{ср}$ – минимальная, максимальная и средняя латентность, $F_{хр}$ – хронодисперсия, $F_{дл}$, $F_{одл}$ – средняя и объединенная длительность всей серии F-волн; AUC – площадь под ROC-кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность, ПС – поврежденная сторона, НПС – неповрежденная сторона, К – контроль.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

силы (p=0,534). Не обнаружено различий по выраженности невропатической боли (DN4) среди пациентов с увеличенной (5,2±1,2 балла) и нормальной $F_{дл}$ (4,6±1,4 балла) (p=0,763).

В табл. 5 указано, что значение показателя площади под кривой при проведении ROC-анализа оказалось наибольшим при анализе $F_{дл}$, чем латентности и $F_{хр}$ в сравнении с контрольной группой и с противоположной неповрежденной стороной и, следовательно, свидетельствует о ее большей диагностической значимости, т. е. наиболее оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Чувствительность параметра $F_{дл}$ составила 77,4%, а $F_{одл}$ – 80,6% по отношению к контрольной группе, а по отношению к неповрежденной стороне – 77,4 и 67,7% соответственно. Специфичность $F_{дл}$ и $F_{одл}$ была 97,5 и 100% по отношению к контрольной группе и 74,2 и 87,1% по отношению к неповрежденной стороне соответственно. Кроме того, качество модели при анализе $F_{дл}$ при исследовании большеберцового нерва было выше, чем $F_{мин}$ малоберцового нерва.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Нервный корешок L5 особенно уязвим к сдавлению в латеральном кармане и межпозвоночном отверстии. Это связано с тем, что диаметр нервного корешка L5 является одним из самых больших из поясничных нервов, а межпозвоночное отверстие L5–S1 является одним из самых маленьких отверстий поясничного отдела позвоночника. Следовательно, нервному корешку остается меньше места для соскальзывания или отхода от сжимающей структуры или повреждения. Кроме того, уровень позвонков L5–S1 является распространенным местом дегенеративного заболевания диска [10].

Клиническая картина нашей группы пациентов была представлена преимущественно умеренным болевым синдромом (4,3±1,4 балла по ВАШ) и повреждением преимущественно сенсорных волокон, которое встречалось у всех пациентов. Моторные волокна вовлекались в значительно меньшей степени. Слабость стопы наблюдалась в 16,1%, а разгибателя большого пальца – в 38% случаев. Радикулопатии с преобладающим вовлечением или только сенсорных корешков являются наиболее распространенными. Это обусловлено, по-видимому, тем, что задние корешки по размеру превосходят передние в 1,5–3,0 раза. Так как большинство симптомов не являются двигательными, следовательно, существует мнение, что эта патология не может вызывать изменения при электромиографии [2, 10].

Согласно расширенному опроснику Мак-Гилла, содержащему 78 дескрипторов боли [7], боль в нижних конечностях характеризовалась как тупая, ноющая, тянущая, давящая, сжимающая (77,4–96,8%). В несколько меньшей степени боль была колющей (77,4%), жгучей (74,2%) или в виде онемения (67,7%). Согласно второй сокращенной форме болевого опросника Мак-Гилла [8], в первом случае боль считалась ненейропатической, а во втором – нейропатической. Схожие характеристики боли были получены и в других исследованиях при радикулопатии L5 и S1 [11–14]. Кроме того, болевой синдром носил непостоянный характер, провоцировался определенным положением тела, а облегчение наблюдалось при его изменении. Общая интенсивность болевого синдрома была более выражена в голени, чем в поясничной области, что свойственно для невропатической корешковой боли. В других исследованиях дерматомная боль при радикулопатии соответствовала критериям

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

нейропатической только в 56,5% случаев с использованием опросника DN4 [2]. В передаче болевых сигналов участвуют А-дельта- и С-волокна. Каждый чувствительный спинномозговой корешок содержит все волокна от кожи, мышц, соединительной ткани, связок, сухожилий, суставов, костей и внутренних органов, которые находятся в зоне одного сегмента тела, или сомита. С кожей связаны преимущественно А-дельта-волокна, которые проводят острую, локализованную боль, тогда как в соединительной ткани наблюдается другой паттерн иннервации, преобладают С-волокна, которые участвуют в передаче медленной, ноющей боли. Выявленные дескрипторы боли, считающиеся «ненейропатическими», по-видимому, обусловлены повреждением нервных волокон, иннервирующих глубокие субдермальные ткани нижних конечностей, и являются проекционными, а не отраженными. Следовательно, выявленные характеристики боли (как нейропатические, так и считающиеся ненейропатическими) могут отражать, какие волокна, входящие в спинномозговой корешок, преимущественно вовлечены в патологический процесс и какие структуры они иннервируют – дерматомы, миотомы или склеротомы.

В данном исследовании снижение амплитуды М-ответа с короткого разгибателя пальца в большей степени и с мышцы, отводящей первый палец стопы, – в меньшей свидетельствует об аксональном повреждении и соответствующем процентном участии L5-корешка в иннервации этих мышц. Снижение амплитуды М-ответа при исследовании малоберцового нерва согласуется с данными многих предыдущих исследований [2, 15, 16] и противоречит другим [17]. Анализ этих работ показал, что снижение М-ответа наблюдалось в тех исследованиях, где были включены пациенты с различной степенью мышечной слабости [2, 15, 16]. Напротив, когда пациенты не имели слабости мышц, амплитуда не отличалась от контрольной группы [17].

Латентности F-волн – это самые изученные параметры, которые напрямую связаны с ростом, длиной конечности, полом и возрастом, и их пролонгирование при радикулопатии L5 согласуется с результатами других авторов [2–4, 18]. Наше исследование также показало, что при изучении малоберцового нерва отмечалось увеличение латентностей F-волны, а ROC-анализ продемонстрировал хорошее качество модели. В этой работе были рассчитаны прогнозируемые латентности F-волны при помощи уравнения линейной регрессии в зависимости от роста и возраста пациентов, что позволяет связать наблюдаемую латентность с прогнозируемой и, следовательно, повысить точность диагностики. Существует высокая корреляция между всеми 3 параметрами латентностей ($F_{мин}$, $F_{ср}$ и $F_{макс}$), хотя есть исследования, где показано, что $F_{ср}$ является наиболее точным параметром для клинического применения [19]. Следует также отметить замедление латентностей F-волн и с бессимптомной стороны. Подобные результаты были получены и в других исследованиях при радикулопатиях L5 и S1. Это можно объяснить тем фактом, что грыжа диска имеет тенденцию поражать оба нервных корешка, хотя 1 сторона остается субклинической [14, 17].

Второй параметр, который изменялся при исследовании малоберцового нерва, – это частота регистрации, или представленность F-волны, он показывает процент стимулов, которые приводят к образованию F-волны, и отражает состояние возбудимости в исследуемом нейронном пуле. Однако в нашем исследовании этот параметр играет меньшую роль в диагностике радикулопатии L5, а в других работах он

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

вообще не изменялся при радикулопатиях [4]. При исследовании малоберцового нерва F-волна записывается только с короткого разгибателя пальцев, генерируется небольшой частью двигательных единиц этой мышцы и в норме имеет простую форму, низкую частоту регистрации и даже может не регистрироваться [20]. Напротив, стимуляция большеберцового нерва активирует большую часть мышц стопы – все мышцы подошвенной поверхности и имеет 100-процентную частоту регистрации. Так как длина терминального аксона большеберцового нерва разная к различным мышцам стопы, F-волна имеет более сложную форму с несколькими пиками вследствие временной дисперсии потенциалов действия. Частота регистрации зависит от возбудимости мотонейронов, которая, в свою очередь, связана с антигравитационными мышцами (сгибатели в ногах и руках). F-волны, записанные с мышцы, отводящей большой палец стопы, являются результатом суммации объемного проведения сигналов от всех мышц стопы, иннервируемых большеберцовым нервом, а большая частота регистрации отражает большое количество сегментарных мотонейронов, способных вызвать этот ответ.

Поэтому особое внимание обращает на себя значительное пролонгирование $F_{дл}$ при исследовании большеберцового нерва, а ROC-анализ показал отличное качество ее модели (площадь под кривой составила 0,933). Эти результаты значительно доминируют над $F_{мин}$ при исследовании малоберцового нерва. Об этих изменениях при радикулопатии L5-корешка раннее в литературе не сообщалось, так как принято считать, что при радикулопатии L5 исследование F-волны необходимо проводить путем стимуляции малоберцового нерва и регистрации с короткой мышцы, разгибающей пальцы стопы, которая иннервируется L5-корешком, тогда как при радикулопатии S1 – большеберцового нерва с записью с мышцы, отводящей большой палец стопы, которая иннервируется волокнами, исходящими в основном из корешка S1 [2, 4]. Однако большеберцовый нерв образуется волокнами L4–S3 спинномозговых корешков, а иннервация мышцы, отводящей первый палец стопы, происходит медиальным подошвенным нервом, который содержит волокна в большей степени корешка S1 и в меньшей – L5 [6].

Латентность F-волны и ее частота не изменялись при исследовании большеберцового нерва по сравнению с тестированием малоберцового нерва. Нормальная латентность F-волны при стимуляции большеберцового нерва обусловлена тем, что основная иннервация мышцы, отводящей большой палец стопы, обусловлена корешками S1 и S2, сегменты которых находятся ниже L5, и, следовательно, времени прохождения импульса по этим моторным волокнам требуется меньше и латентность не будет изменяться. Тогда как увеличение длительности F-волны объясняется тем, что, во-первых, длина моторного сегмента от мышцы, отводящей большой палец стопы, до сегментарных L5-мотонейронов больше и замедление проведения по L5-корешку будет отражаться на конечном компоненте F-волны, т. е. увеличении ее дисперсии или длительности F-волны; во-вторых, при радикулопатии L5 может регистрироваться A-волна, как правило, в конце F-волны и она может быть неотделима от F-волны и, следовательно, способствовать увеличению $F_{дл}$ [4, 21].

Из клинических симптомов и тестов в нашем исследовании только положительный тест Ласега был связан с пролонгированной $F_{дл}$ при стимуляции большеберцового нерва. В противоположность нашим результатам, другими исследователями

была выявлена корреляционная связь между $F_{дл}$ и мышечной слабостью, а также увеличение $F_{дл}$ при стимуляции малоберцового нерва и неизмененная $F_{дл}$ при исследовании большеберцового нерва при радикулопатии L5 [3]. Также было обнаружено, что наличие хотя бы 1 клинического признака повышает вероятность отклонения при ЭНМГ-исследовании. Однако наличие нормального неврологического статуса не исключает вероятности обнаружения ЭНМГ-изменений [22]. Подчеркивается, что неврологическое и ЭНМГ-обследования должны использоваться и интерпретироваться совместно. Кроме того, ЭНМГ можно использовать для диагностики, когда клинические данные не совпадают с данными МРТ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При радикулопатии L5 болевой синдром в нижних конечностях характеризовался как нейропатическими, так и считающимися ненейропатическими дескрипторами боли, которые провоцировались положением тела. ЭНМГ-данные показали снижение амплитуды М-ответа с короткого разгибателя пальца и увеличение длительности при исследовании большеберцового нерва, что повышает информативность F-волн при оценке повреждения корешка L5. Отклонение параметров F-волн как с поврежденной, так и с неповрежденной стороны свидетельствует о субклиническом повреждении корешка на бессимптомной стороне. Подробный анамнез болевого синдрома, связанного с положением тела, клинические данные в сочетании с электрофизиологическими и нейровизуализационными методами могут обеспечить всестороннее понимание этих радикулопатий. Устранение причинных факторов и ранние терапевтические вмешательства имеют важное значение для предотвращения дальнейшего повреждения и восстановления нарушенной функции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cho SC, Ferrante MA, Levin KH, et al. Utility of electrodiagnostic testing in evaluating patients with lumbosacral radiculopathy: An evidence-based review. *Muscle Nerve*. 2010;42(2):276–82. doi: 10.1002/mus.21759
2. Mondelli M, Aretini A, Arrigucci U, et al. Clinical findings and electrodiagnostic testing in 108 consecutive cases of lumbosacral radiculopathy due to herniated disc. *Neurophysiol Clin*. 2013;43(4):205–15. doi: 10.1016/j.neucli.2013.05.004
3. Zheng C, Liang J, Nie C, et al. F-waves of peroneal and tibial nerves in the differential diagnosis and follow-up evaluation of L5 and S1 radiculopathies. *Eur Spine J*. 2018;27(8):1734–43. doi: 10.1007/s00586-018-5650-9
4. Pastore-Olmedo C, González O, Geijo-Barrientos E. A study of F-waves in patients with unilateral lumbosacral radiculopathy. *Eur J Neurol*. 2009;16(11):1233–39. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02764.x
5. Albeck MJ. Diagnostic value of electrophysiological tests in patients with sciatica. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(4):249–54. doi: 10.1034/j.1600-0404.2000.09005.x
6. Prives MG, Lysenkov NK, Bushkovich VI, eds. *Human Anatomy*. Textbook. 13th ed. Moscow: GEOTAR Media; 2023.
7. Kuzmenko VV, Fokin VA, Mattis ER, et al. Psychological methods of quantitative assessment of pain. *Soviet Medicine*. 1986;49(10):44–48. (in Russian)
8. Bakhtadze MA, Bolotov DA, Kuzminov KO, et al. Linguistic adaptation of the Russian version of the Short-form McGill Pain Questionnaire-2. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2016;116(7):42–45. doi: 10.17116/jnevro20161167142-45. (in Russian)
9. Khodulev VI, Kabylka AV. Combined duration of the composite F-wave population – a new electroneuromyographic parameter in the study of radiculopathies. *Clinical neurophysiology and neurorehabilitation*. Proceedings of the Eighth scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, November 12–13, 2020. 2020. P. 132–133. (in Russian)
10. Durrant DH, True JM. *Myelopathy, radiculopathy, and peripheral entrapment syndromes*. Boca Raton: CRC Press; 2001.
11. Shor YM. Pain syndrome in a patient with compression radiculopathy. *Russian Journal of Pain*. 2013(4):30–32. (in Russian)
12. Olizarovich MV, Latysheva VY. Epidemiological and clinical characteristics of a single-level lumbar intervertebral disc herniation. *Health and Ecology Issues*. 2015(3):20–24. doi: 10.51523/2708-6011.2015-12-3-4. (in Russian)
13. Kabylka AV, Khodulev VI, Vlasava SV. Analysis of the structure of pain syndrome in discogenic radiculopathy L5, S1. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(Supplement):40–41. doi: 10.17116/pain2022200325. (in Russian)

14. Khodulev VI, Kabylka AV, Kovalev AA. Clinical and electroneuromyographic characteristics of patients with isolated S1 radiculopathy. *Meditsinskie Novosti*. 2023;347(8):54–57. (in Russian)
15. Matsui H, Kanamori M, Kawaguchi Y, et al. Clinical and electrophysiologic characteristics of compressed lumbar nerve roots. *Spine*. 1997;22(18):2100–05. doi: 10.1097/00007632-199709150-00007
16. Nafissi S, Niknam S, Hosseini SS. Electrophysiological evaluation in lumbosacral radiculopathy. *Iran J Neurol*. 2012;11(3):83–86.
17. Yousif S, Ahmed A, Abdelhai A, et al. Nerve conduction studies in patients with lumbosacral radiculopathy caused by lumbar intervertebral disc herniation. *Adv Orthop*. 2020;2020:1–6. doi: 10.1155/2020/8882387
18. Berger AR, Sharma K, Lipton RB. Comparison of motor conduction abnormalities in lumbosacral radiculopathy and axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1999;22(8):1053–57. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199908)22:8<1053:AID-MUS7>3.0.CO;2-Y
19. Fisher MA. Electrophysiology of radiculopathies. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(3):317–35. doi: 10.1016/S1388-2457(02)00018-4
20. Aminoff MJ, Goodin DS, Parry GJ, et al. Electrophysiologic evaluation of lumbosacral radiculopathies: electromyography, late responses, and somatosensory evoked potentials. *Neurology*. 1985;35(10):1514–18. doi: 10.1212/wnl.35.10.1514
21. Khodulev VI, Kabylka AV. Features of early changes in late response in L5 radiculopathy. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):106–13. doi: 10.51523/2708-6011.2024-21-3-15. (in Russian)
22. Tamara D Lauder. Physical examination signs, clinical symptoms, and their relationship to electrodiagnostic findings and the presence of radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin*. 2002;13(3):451–67. doi: 10.1016/S1047-9651(02)00006-2

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.043
УДК 616.8:616-036.86

Смычек В.Б., Овсянник Ю.А.✉, Чапко И.Я.
Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

Применение контекстовых факторов в экспертно-реабилитационной диагностике нарушений у пациентов с тазовой дисфункцией при посттравматическом и дегенеративном стенозе позвоночного канала

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Смычек В.Б.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Овсянник Ю.А.; сбор материала, обработка, написание текста – Чапко И.Я.

Подана: 26.03.2025
Принята: 04.06.2025
Контакты: nevrologia@meir.by

Резюме

Введение. Травматические изменения грудного и поясничного отделов позвоночника и спинного мозга с развитием поздних неврологических расстройств на фоне деформации и нестабильности позвоночного столба и, как следствие, стеноз позвоночного канала наряду с процессом дегенеративной этиологии являются основными причинами возникновения нарушений функций тазовых органов. В Республике Беларусь, как и во всем мире, сохраняется тенденция к увеличению числа пациентов с повреждениями позвоночного столба, травматической болезнью спинного мозга и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника с формированием последствий патологических процессов и ростом показателей инвалидности лиц трудоспособного возраста. В данном аспекте важным инструментом оценки состояния пациента, нарушенных функций при проведении медико-социальной экспертизы и планировании восстановительных мероприятий является комплексная экспертно-реабилитационная диагностика.
Цель. Разработать критерии оценки контекстовых факторов у пациентов с нарушениями функций тазовых органов при посттравматическом и дегенеративном стенозе позвоночного канала на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника.
Материалы и методы. В исследование включены 55 пациентов с инвалидностью (первая группа инвалидности – 21 чел., 38,2%; вторая группа инвалидности – 15 чел., 27,3%; третья группа инвалидности – 19 чел., 34,5%) в возрасте от 18 до 63 лет с тазовыми дисфункциями, обусловленными посттравматическим и дегенеративным стенозом позвоночного канала на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника.
Результаты. Проведение экспертно-реабилитационной диагностики целесообразно выполнять на основе комплексного анализа категорий нарушений функций

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

органов и систем организма, ограничений жизнедеятельности, сопоставления степени изменений в «функции», «структурах», «активности и участии». Оценка контекстовых факторов (факторов окружающей среды, личностных факторов) проводилась с применением системы кодирования «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» по количественному значению определителей, ранжированных в числовом и процентном значении.
Заключение. Результаты экспертно-реабилитационной диагностики нарушений с применением критериев оценки контекстовых факторов учитывались при проведении медико-социальной экспертизы, планировании мероприятий медицинской реабилитации, определении реабилитационного потенциала и прогноза.
Ключевые слова: болезни и травмы центральной нервной системы, нарушения функций тазовых органов, медико-социальная экспертиза, медицинская реабилитация

Smychek V., Ovsyannik Yu.✉, Chapko I.
Republican Scientific and Practical Center for Medical Expertise and Rehabilitation, Minsk, Belarus

Application of Contextual Factors in Expert and Rehabilitation Diagnostics of Disorders in Patients with Pelvic Dysfunction in Post-Traumatic and Degenerative Spinal Stenosis

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: study concept and design, material collection, processing, text writing, editing – Smychek V.; study concept and design, data collection, processing, text writing, editing – Ovsyannik Yu.; material collection, processing, text writing – Chapko I.

Submitted: 26.03.2025
Accepted: 04.06.2025
Contacts: nevrologia@meir.by

Abstract

Introduction. Traumatic changes in the thoracic and lumbar spine and spinal cord with late neurological disorders against the background of deformity and instability of the spinal column and, as a consequence, spinal canal stenosis along with the process of degenerative etiology are the main causes of pelvic organ dysfunction. In the Republic of Belarus, as well as worldwide, a tendency towards increasing the number of patients with spinal column injuries, traumatic spinal cord disease and degenerative and dystrophic diseases of the spine with pathological processes consequences and rising disability rates among working age individuals persist. In this aspect, an important tool for assessing patients' conditions, impaired functions during medical and social examination and planning rehabilitation measures is comprehensive expert and rehabilitation diagnostics.
Purpose. To establish criteria for assessing contextual factors in patients with pelvic organ dysfunction in post-traumatic and degenerative spinal stenosis at the level of the thoracic and lumbar spine.

Materials and methods. The study included 55 disabled patients (21 (38.2%) of group 1 disability; 15 (27.3%) of group 2 disability; and 19 (34.5%) of group 3 disability) aged 18 to 63 years with pelvic dysfunction due to post-traumatic and degenerative stenosis of the spinal canal at the level of the thoracic and lumbar spine.
Results. It is advisable to perform expert and rehabilitation diagnostics based on a comprehensive analysis of the categories of dysfunctions in organs and body systems, limitations in life activity, and a comparison of degrees of changes in "function", "structures", and "activity and participation". The assessment of contextual factors (environmental factors, personal factors) was carried out using the coding system of the "International Classification of Functioning, Disabilities and Health" by quantitative values of determinants, ranked both numerically and by percentages.
Conclusion. The results of expert and rehabilitation diagnostics of disorders using criteria for assessing contextual factors were taken into account when conducting medical and social examination, planning medical rehabilitation measures, and determining rehabilitation potential and prognosis.
Keywords: diseases and injuries of the central nervous system, disorders of the functions of the pelvic organs, medical and social expertise, medical rehabilitation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Травматические изменения грудного и поясничного отделов позвоночника и спинного мозга (СМ) с развитием поздних неврологических расстройств на фоне деформации и нестабильности позвоночного столба (ПС) и, как следствие, стеноз позвоночного канала (СПК) наряду с процессом дегенеративной этиологии являются основными причинами возникновения нарушений функций тазовых органов (НФТО) [1, 2]. Травматические повреждения на уровне перехода грудного отдела в поясничный остаются наиболее частыми в структуре всех позвоночно-спинномозговых травм (ПСМТ): ThXII – 15–17% и LI – 25–28%. Многоуровневые и множественные повреждения встречаются в 10–12% и 34% случаев соответственно [3]. Посттравматические СПК в нижне-грудном и поясничном отделах позвоночника при равнозначных количественных спондилометрических показателях и клинических проявлениях могут иметь совершенно разные морфологические причины [4]. При этом деформация ПС и нестабильность позвоночных сегментов приводят к сдавлению дурального мешка с усугублением неврологических расстройств и осложнений. Поясничный стеноз дегенеративной этиологии либо вследствие нестабильности позвоночника с сопутствующим спондилолистезом и без такового – достаточно распространенное патологическое состояние. По данным нейровизуализации среди пациентов с болью в спине частота встречаемости СПК на грудном и поясничном уровнях составляет от 1,8–8,0% до 21–67% в различных возрастных категориях. В настоящее время СПК, возникающий на фоне дегенеративно-дистрофических процессов в ПС, выявляют намного чаще, особенно в странах с высокой средней продолжительностью жизни [5, 6].

Актуальность разработки критериев экспертно-реабилитационной диагностики для оценки контекстовых факторов (факторов окружающей среды, личностных факторов), усугубляющих социальную недостаточность, у пациентов с НФТО

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

при СПК, ПСМТ грудного и поясничного отделов позвоночника (на основе буквенно-цифровой системы, положений и доменов «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ)) продиктована необходимостью улучшения качества проведения медико-социальной экспертизы (МСЭ) пациентам с тяжелыми поражениями ПС и СМ структур, с социальной и психологической дезадаптацией [7, 8]. Факторы окружающей среды создают физическую и социальную обстановку, являются внешними по отношению к пациенту и могут оказывать положительное или отрицательное влияние на реализацию в обществе или на функции и структуру организма в целом. Личностные факторы являются составляющей контекстуальных, но не классифицированы в МКФ из-за больших социальных и культурных вариаций.

Реализация разработанных критериев с учетом принципов стандартизации и унификации на этапах медицинской реабилитации (МР) и МСЭ способствует полноценной экспертно-реабилитационной диагностике патологических состояний, осложнений и последствий, в том числе НФТО, обусловленных СПК и ПСМТ, дифференциальной диагностике с другими видами тазовых нарушений, а также позволяет оценить динамику различных показателей, характеризующих изменение нарушенных функций [9–11].

Уникальной особенностью МКФ в процессе проведения МСЭ и МР на различных уровнях являются возможность комплексно и объективно оценить нарушения функций и ограничения жизнедеятельности, возможности пациента к восстановлению в данных социальном и культурном окружениях, факторах окружающей среды с использованием технических средств социальной реабилитации и медицинских технологий. Комплексная экспертно-реабилитационная диагностика с применением инструментальных и лабораторных методов, клинических шкал и опросников позволяет не только сформировать экспертно-реабилитационный диагноз у пациентов с посттравматическим или дегенеративным СПК с позиций МКФ, но и объективизировать эффективность проведенных реабилитационных мероприятий и улучшить качество жизни пациента в целом, даже если нарушения функций остаются практически на том же уровне [12–15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка критериев оценки контекстовых факторов (факторов окружающей среды, личностных факторов) у пациентов с НФТО при посттравматическом и дегенеративном СПК на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника для применения в МСЭ и МР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленных задач проведена клинико-функциональная оценка состояния 55 обследованных пациентов с инвалидностью (первая группа инвалидности – 21 чел., 38,2%; вторая группа инвалидности – 15 чел., 27,3%; третья группа инвалидности – 19 чел., 34,5%) с НФТО, обусловленными посттравматическим СПК на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника консультативно-поликлинического отделения ГУ «РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации», отделения МР пациентов с повреждением позвоночника, СМ и НФТО (неврологическое) ГУ «Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации»: 30

(54,6%, 95,5 ДИ: 41,5–67,0) мужчин и 25 (45,4%, 95,5 ДИ: 33,0–58,5) женщин. Возрастное распределение пациентов показало, что большинство обследованных мужчин представлены в группах: до 40 лет – 15 чел. (50,0%, 95,5 ДИ: 33,2–66,9) и 41–50 лет – 9 чел. (30,0%, 95,5 ДИ: 16,7–47,9). Большинство обследованных женщин (48,0%) находились в возрастном диапазоне до 40 лет (12 чел., 95,5 ДИ: 30,0–66,5).

По продолжительности заболевания пациенты распределялись следующим образом: до одного года – 24 чел. (43,6%; 95,5 ДИ: 31,4–56,7); от 1 года до 3 лет – 16 чел. (29,1%, 95,5 ДИ: 18,8–42,1); от 3 до 10 лет – 15 чел. (27,3%, 95,5 ДИ: 17,3–40,2). Таким образом, большинство пациентов обследованной группы – лица мужского пола в активном трудоспособном возрасте (до 50 лет) (24 чел., 43,6%) и с продолжительностью заболевания до 3 лет (40 чел., 72,7%).

Посттравматический и дегенеративный СПК на уровне грудного отдела позвоночника выявлен у 19 чел. (34,6%, 95,5 ДИ: 23,4–48,8), поясничного – у 29 (52,7%, 95,5 ДИ: 39,8–65,3), грудного и поясничного – в 7 случаях (12,7%, 95,5 ДИ: 6,3–24,0). Поражение поясничного утолщения наблюдалось у 29 чел. (52,7%, 95,5 ДИ: 39,8–65,9), сочетанная локализация поражения (Th1–Th12-корешки и поясничное утолщение, поясничное утолщение и конус) – у 20 чел. (36,4%, 95,5 ДИ: 24,9–49,6); также выявлено по одному случаю изолированных поражений только конуса и корешков «конского хвоста» (по 1,8%; 95,5 ДИ: 0,3–9,6). По данным нейровизуализации чаще всего имело место сочетание различных патоморфологических структурных изменений (посттравматические грыжи межпозвонковых дисков, посттравматическая киста СМ, посттравматический спондилит, остеопения, сосудистая патология, рубцово-спаечный процесс, деформации позвонков и ПС, миеломаляция) (43 чел., 78,2%, 95,5 ДИ: 65,6–87,1).

В 41 случае из 55 (74,6%, 95,5 ДИ: 61,7–84,2) наблюдалась сопутствующая патология, приводящая к нарушениям функций органов и систем организма, различной степени выраженности (болезни системы кровообращения, болезни мочеполовой системы, болезни костно-мышечной системы, психические и поведенческие расстройства). Сочетание различных сопутствующих патологических состояний выявлено в 18 случаях (43,9%, 95,5 ДИ: 29,9–59,0).

Нарушения статодинамической функции у пациентов вследствие пареза (центрального спастического, вялого периферического, комбинированного) различной степени выраженности выявлены в 53 случаях (96,4%, 95,5 ДИ: 87,7–99,0). Наряду с нарушениями функций выделения (100% случаев) и статодинамической функции наблюдались нарушения психических функций (18 чел., 32,7%, 95,5 ДИ: 21,8–45,9), функций кровообращения (12 чел., 21,8%, 95,5 ДИ: 13,0–34,4).

Для реализации поставленных задач проведен анализ анамнестических данных, данных объективного исследования, представленных в медицинской документации пациентов; исследование и оценка НФТО методами УЗИ, урофлоуметрии, цистометрии, комплексного уродинамического исследования; оценка функционального статуса с использованием шкалы Международного стандарта неврологической классификации травмы СМ (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, ISNCSCI); оценка функциональной независимости (способности к самообслуживанию) с использованием шкалы функциональной независимости (Functional Independence Measure – FIM); оценка функции ходьбы и степени мобильности пациента (способности к передвижению) с использованием индекса мобильности

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Ривермид (Rivermead Mobility Index, динамического индекса походки – Dynamic Gait Index, индекса ходьбы Хаузера); оценка качества жизни с использованием шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (The Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS)) и шкалы SF-36 Health Status Survey. Применен метод экспертной оценки медицинской документации («Направление на МСЭ», «Акт освидетельствования МРЭК», «Медицинская карта пациента для амбулаторно-поликлинических организаций», «Медицинская карта пациента для стационарных организаций»), в том числе с ретроспективным анализом данных. Комплексная оценка нарушенных функций и ограничений жизнедеятельности у пациентов с НФТО, обусловленными посттравматическим и дегенеративным СПК, проводилась с применением кодов МКФ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования разработан стандартизованный вариант критериев, содержащий отдельные фрагменты разделов, которые относятся к контекстовым факторам МКФ, позволявший унифицировать сбор информации о степени влияния различных составляющих окружающей среды, в том числе с учетом личностного индивидуального отношения к ним, с целью формирования перечня критериев у пациентов с НФТО с посттравматическими и дегенеративными СПК. Предложено проводить оценку следующих контекстовых факторов (по кодам и доменам МКФ): продукты и вещества для персонального потребления (e110); изделия и технологии для личного повседневного использования (e115); изделия и технологии для персонального передвижения и перевозки внутри и вне помещений (e120); дизайн, характер проектирования, строительства и обустройства зданий для общественного пользования (e150); семья и ближайшие родственники (e310); персонал, осуществляющий уход и помощь (e340); профессиональные медицинские работники (e355); индивидуальные установки друзей (e420); услуги, административные системы и политика ассоциаций и организаций (e555); службы, административные системы и политика общей социальной поддержки (e575); службы, административные системы и политика здравоохранения (e580); службы, административные системы и политика образования и обучения (e585); службы, административные системы и политика труда и занятости (e590). Результаты комплексной оценки у пациентов ранжируют в числовом и процентном значении. Применяется определитель с негативной и позитивной шкалами, обозначающими степень выраженности фактора окружающей среды в виде барьера или облегчения. При кодификации и заполнении профилей МКФ для пациентов, разделительная точка указывает на барьеры, а знак (+) указывает на облегчающие факторы. Барьеры определялись как: xxx.0 – нет барьеров (нет, отсутствуют, ничтожные), 0–4%; xxx.1 – незначительные барьеры (легкие, небольшие, слабые), 5–24%; xxx.2 – умеренные барьеры (средние), 25–49%; xxx.3 – выраженные барьеры (резко выраженные, тяжелые), 50–95%; xxx.4 – абсолютные барьеры (полные), 96–100%. Облегчающие факторы определялись как: xxx+0 – нет облегчающих факторов (нет, отсутствуют, ничтожные), 0–4%; xxx+1 – незначительные облегчающие факторы (легкие, небольшие, слабые), 5–24%; xxx+2 – умеренные облегчающие факторы (средние), 25–49%; xxx+3 – выраженные облегчающие факторы (резко выраженные, значимые), 50–95%; xxx+4 – абсолютные облегчающие факторы (полные), 96–100%. В результате комплексной оценки контекстовых факторов выявлено, что абсолютные и выраженные барьеры пациенты испытывали вследствие затруднений

при передвижении в зданиях общественного пользования (поликлиника, служба занятости и др.) (e150) – 14,6% и 20,0% соответственно – из-за проживания в населенном пункте, территориальная инфраструктура которого не обеспечивала комфортных условий проживания и жизнедеятельности, в том числе при обращении в службы, оказывающие помощь в образовании и обучении (e 585), – 5,5% – выраженные и резко выраженные барьеры, в поиске подходящей работы (службы занятости) (e590) – 9,1% (выраженные барьеры), в системе ассоциаций и организаций (e555) – 9,1% – выраженные барьеры, 5,5% – абсолютные. Вместе с тем следует отметить, что оценка пациентом степени влияния внешних факторов и личностного отношения к ним носит частично субъективный характер и определяется выраженностью нарушений (действие барьеров определяется наличием умеренных и выше нарушений статодинамики в нижних конечностях, сочетающейся с НФТО и психологической дезадаптацией).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение разработанных критериев оценки контекстовых факторов (факторов окружающей среды, личностных факторов) в экспертно-реабилитационной диагностике у пациентов с НФТО при посттравматическом и дегенеративном СПК на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника с позиций положений МКФ позволяет объективизировать степень выраженности нарушенных функций, ограничений жизнедеятельности и определение реабилитационного потенциала на различных уровнях МСЭ, индивидуализировать планирование мероприятий МР и оценку эффективности их проведения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Latysheva V., Olizarovich M., et al. *Impaired pelvic organ function in neurological and neurosurgical diseases (clinic, diagnosis, treatment and medical rehabilitation): training method. allowance for students and doctors.* Gomel: UO «Gomel State Medical University». 2010; 85 p. (In Russian)
2. Gormley E. Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am.* 2010;37:601–607.
3. Belyaev V. *Spinal cord injury.* Moscow: Vladmo. 2001; 96 p. (In Russian)
4. Aleshkevich, Yu., Gayevsky N. Clinic and diagnostics of a critical stenosis of the vertebral channel. *Questions of military-medical examination of recruts*. 2015;37(4):37–40. (In Russian)
5. Epstein N. Lumbar spine stenosis. *Neurological surgery.* 2004;294:4521–4539.
6. Chatha D., Schweitzer M. MRI criteria of developmental lumbar spinal stenosis revisited. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(4):303–307.
7. Smychek V., Golikova V., et al. *On the use of the International Classification of Functioning, Disabilities and Health: Guidelines.* Minsk: Medisont, 2020; 86 p. (In Russian)
8. On issues of medical and social expertise [Electronic resource]: order of the Ministry of Health of the Rep. Belarus, June 9, 2021 No. 77 // ILEX/LLC / YurSpektr LLC. – Access mode: hhtps://ilex-private.ilex.by/viev-document/BELAW/211916 (accessed 04.10.2024). (In Russian)
9. Ivanova G.E., Krylova V.V., et al. *Rehabilitation of patients with traumatic spinal cord disease.* Moscow: Cartolithography, 2010; 640 p. (In Russian)
10. On the approval of the Instructions on the procedure for organizing and conducting medical rehabilitation, medical abilitation in outpatient, inpatient conditions, in daytime conditions, outside health organizations [Electronic resource]: order of the Ministry of Health of the Rep. Belarus, September 1, 2022 No. 1141//ILEX/LLC/Yur-Spektr LLC. Access mode: hhtps://ilex-private.ilex.by/viev-document/BELAW/201855 (accessed 12.22.2023). (In Russian)
11. Goldblatt Y. *Fundamentals of rehabilitation of neurological patients.* Moscow: SpetsLitRussia, 2017; 767 p. (In Russian)
12. Kareva N.P., Gvozdareva M.A. et al. Innovative technologies in comprehensive rehabilitation of patients with consequences of spine-spinal cord injury. *Modern Problems of Science and Education.* 2021;6:25–32. Access mode: URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=31389 (accessed 20.02.2025). (In Russian)
13. Ivanova G. Using the ICF and rating scales in medical rehabilitation. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2018;3:14–20. (In Russian)
14. Vasilchenko E.M., Zoloev G.K., Kislova A.S., et al. Spinal cord independence measure (SCIM III). Preparation of the Russian version. *Medical-social expertise and rehabilitation.* 2016;19(2):96–102. (In Russian)
15. Levin O. *Clinical scales in neurology.* Moscow: MEDpress-inform. 2023; 272 p. (In Russian)

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.044

Медведев В.А.[1], Кичерова О.А.[1]✉, Ахмадеева Л.Р.[2], Рейхерт Л.И.[1], Кичерова К.П.[3], Доян Ю.И.[1, 4], Горбачевский А.В.[3], Ахмадеева Э.Н.[2]
[1] Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
[3] Тюменский кардиологический научный центр, Тюмень, Россия
[4] Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

Гендерные особенности сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Медведев В.А. – сбор и обработка материала; Кичерова О.А. – концепция статьи; Ахмадеева Л.Р., Рейхерт Л.И., Кичерова К.П., Доян Ю.И., Горбачевский А.В., Ахмадеева Э.Н. – редактирование.

Подана: 12.02.2025
Принята: 23.05.2025
Контакты: pan1912@mail.ru

Резюме

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания остаются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире. При этом спектр и течение этих заболеваний у мужчин и женщин имеют существенные различия, обусловленные биологическими, гормональными и социальными факторами. Женщины особенно уязвимы к сосудистым поражениям в определенные периоды жизни, такие как беременность, менопауза, а также менструальный цикл, что связано с колебаниями уровня половых гормонов. Помимо общих факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение, существуют специфические «женские» факторы, включающие гестационные осложнения (преэклампсия, гестационный диабет) и прием оральных контрацептивов. В данной статье авторы проводят анализ современных литературных данных, посвященных гендерным особенностям патогенеза и прогноза цереброваскулярных заболеваний, вторичных по отношению к кардиальной патологии. Особое внимание уделено механизмам развития инсультов и других сосудистых событий у женщин в разные периоды жизни, включая репродуктивный возраст, беременность и постменопаузу. Рассматривается влияние эстрогенов на сосудистую стенку, роль аутоиммунных процессов и специфических женских факторов риска. Приведены данные о различиях в клинических проявлениях, эффективности терапии и отдаленных исходах цереброваскулярных заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами. Исследование подчеркивает необходимость учета гендерных особенностей при разработке профилактических и лечебных стратегий для снижения риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у женщин.

Ключевые слова: гендерные особенности, цереброваскулярные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, профилактика, лечение

Medvedev V.[1], Kicherova O.[1]✉, Akhmadeeva L.[2], Reikhert L.[1], Kicherova K.[3], Doyan Y.[1,4], Gorbachevskii A.[3], Akhmadeeva E.[2]
[1] Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
[2] Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
[3] Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen, Russia
[4] Region Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

Gender-Specific Features of Cardiovascular and Cerebrovascular Pathology: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Medvedev V. – collection and processing; Kicherova O. – article concept; Akhmadeeva L., Reikhert L., Kicherova K., Doyan Y., Gorbachevskii A., Akhmadeeva E. – editing.

Submitted: 12.02.2025
Accepted: 23.05.2025
Contacts: pan1912@mail.ru

Abstract

Cardiovascular and cerebrovascular diseases remain one of the leading causes of disability and mortality worldwide. At the same time, the spectrum and course of these diseases in men and women have significant differences due to biological, hormonal and social factors. Women are especially vulnerable to vascular lesions during certain periods of life, such as pregnancy, menopause, and the menstrual cycle, which is associated with fluctuations in the level of sex hormones. In addition to general risk factors such as hypertension, diabetes mellitus and obesity, there are specific "female" factors, including gestational complications (preeclampsia, gestational diabetes) and the use of oral contraceptives. In this article, the authors analyze modern literary data on gender-specific features of the pathogenesis and prognosis of cerebrovascular diseases secondary to cardiac pathology. Particular attention is paid to the mechanisms of stroke and other vascular events in women at different periods of life, including reproductive age, pregnancy and postmenopause. The effect of estrogens on the vascular wall, the role of autoimmune processes and specific female risk factors are considered. Data on differences in clinical manifestations, therapy effectiveness and long-term outcomes of cerebrovascular diseases in women compared to men are presented. The study emphasizes the need to take into account gender characteristics when elaborating preventive and therapeutic strategies to reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular complications in women.
Keywords: women, cerebrovascular diseases, risk factors, prevention, treatment

В последние десятилетия значительно возрастает интерес к проблеме гендерных различий в факторах риска развития сердечно-сосудистой патологии [1]. Женщины детородного периода, в отличие от мужчин, имеют низкий риск сердечно-сосудистых событий [2], а период роста заболеваемости сердечно-сосудистой патологией наблюдается среди женщин на 10 лет позже, чем среди мужчин, и ассоциирован с наступлением перименопаузального периода.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – заболевания головного мозга, возникающие вторично по отношению к патологии сердечно-сосудистой системы с формированием острого или хронического нарушения мозгового кровообращения. Согласно данным различных источников, смертность вследствие ЦВЗ в России каждый год в среднем составляет более 250 тыс. человек. Половина всех случаев летального исхода приходится на острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), при этом только у 9–11% заболевание протекает в легкой форме и заканчивается частичным или полным восстановлением нарушенных функций в первые 21 день заболевания [3].

Вопреки тому, что показатели смертности вследствие ОНМК в последние 20 лет снижаются во всем мире, число летальных исходов неуклонно увеличивается, и социальный груз инсульта у женщин бесспорно выше в сравнении с мужчинами: каждый год у них отмечается в среднем на 45–55 тыс. случаев заболевания больше, чем у мужчин [4].

ОНМК является второй по значимости причиной смертности и инвалидизации во всем мире; ежегодно данное состояние регистрируется, по самым скромным оценкам, почти у 13 миллионов человек. Таким образом, глобальный пожизненный риск растет и, для примера, с 1990 по 2016 г. увеличился на 8,9%. Рабочая группа Американской ассоциации сердца опубликовала прогноз, что к 2030 г. почти у 4% взрослого населения разовьется инсульт. По оценкам специалистов, медицинские расходы, связанные с инсультом, или должны, или уже увеличились в значительной степени в большинстве стран мира и будут продолжать расти в ближайшие годы. Увеличение расходов главным образом обусловлено ростом численности и продолжительности жизни населения, а также улучшением диагностики, профилактики и алгоритмов помощи в остром периоде ОНМК [5].

Ежегодно наблюдается тенденция к тому, что средний возраст женщин в мире все больше превышает средний возраст мужчин; обусловлено это войнами, большим количеством неблагоприятных профессиональных факторов риска и вредных привычек у мужчин, что в итоге может привести к непропорциональному увеличению бремени инсульта у женщин, а также увеличению числа женщин-инвалидов и окажет существенное пагубное воздействие на общество. Спектр ЦВЗ у женщин не ограничивается атеросклерозом, ишемическим инсультом (ИИ) и внутримозговым кровоизлиянием и включает также аневризмы, субарахноидальное кровоизлияние и другие нейроваскулярные синдромы, такие как тромбоз церебрального венозного синуса и синдром обратимой церебральной вазоконстрикции; причем каждое из этих заболеваний приводит к значительной заболеваемости и смертности среди женщин [6].

Согласно данным эпидемиологических исследований, примерно 87% случаев ЦВЗ у женщин связаны с ИИ, 10% – с внутримозговым кровоизлиянием и около 3% – с субарахноидальным кровоизлиянием. ИИ и внутримозговые кровоизлияния у людей старше 80 лет встречаются заметно чаще у лиц женского пола; женщины также имеют более высокую распространенность внутримозговых аневризм и более высокий риск их разрыва [7].

Риск ЦВЗ у женщин значительно возрастает в дородовый и послеродовый периоды. По данным клинических исследований, число случаев дородового и послеродового ИИ во всем мире за период с 1990 по 2020 г. выросло на 40% (дородовый ИИ)

и 80% (послеродовый ИИ). Инсульт является причиной 7% всех случаев материнской смертности в США. В Японии инсульт является второй по значимости причиной материнской смертности (16% всех случаев материнской смертности) [8].

В ряде исследований, таких как NOMAS [9] и ARIC [10], были сделаны выводы, что риск развития ЦВЗ у темнокожих практически в 3 раза выше, чем у европеоидов. В качестве обоснования было указано на различные социально-экономические условия в этих группах, что, несомненно, играет важную роль в развитии данных патологических состояний, особенно в группе молодых чернокожих женщин, где риск инсульта непропорционально высок [11].

В 2022 г. в г. Уфе были исследованы 75 пациентов, находящихся на лечении в неврологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ № 5 в сроки от 6 до 12 месяцев после перенесенного ИИ. Средний возраст пациентов составил 63,2±1,2 года. В исследовании было 45 женщин и 30 мужчин. Основными факторами риска ЦВЗ в исследуемой группе названы: дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет. К дополнительным факторам риска авторы отнесли дисметаболический синдром и ожирение, наследственность, постоянную психическую травматизацию и интенсивное курение [12].

Помимо хорошо известных, традиционных факторов риска ЦВЗ, у женщин существуют дополнительные факторы риска, которые не только имеют самостоятельное значение, но и меняют характер воздействия традиционных факторов риска. Таким образом, один и тот же спектр негативных факторов оказывает различное влияние на мужчин и на женщин. Так, получены данные о взаимосвязи между уровнем эстрогена и сосудистыми нарушениями; известно, что большинство женщин, перенесших ИИ, на момент возникновения патологии находились в постменопаузе, что дает основания полагать что воздействие половых гормонов тесно связано с рисками ЦВЗ [12]. Несколько исследований показали, что более высокие уровни эндогенного эстрадиола могут быть связаны с более высоким риском инсульта и летального исхода у пожилых женщин в постменопаузе, особенно у женщин с выраженным центральным ожирением. Характерными для женщин факторами, повышающими риск ЦВЗ, являются также период беременности и его осложнения. Недавний систематический обзор и метаанализ 78 исследований с участием более 10 миллионов участников показали, что любое гипертоническое заболевание во время беременности, включая гестационную гипертензию, преэклампсию или эклампсию, было связано с более высоким риском ИИ; поздняя менопауза и гестационная гипертензия были ассоциированы с более высоким риском ИИ; а овариэктомия, преждевременные роды и мертворождение коррелировали с повышенным риском любого инсульта [13].

Среди всех факторов риска ЦВЗ есть несколько, оказывающих наибольшее влияние на риск развития инсульта у женщин по сравнению с мужчинами (см. таблицу). Наиболее распространенным является фибрилляция предсердий (ФП), которая связана с двукратно большим риском развития инсульта у женщин по сравнению с мужчинами и приводит к более тяжелым мозговым катастрофам. Сахарный диабет и метаболический синдром также в большей степени повышают риск развития инсульта у женщин. Причины этих различий до сих пор неясны, но могут быть связаны с социальными факторами, определяющими недостаточное лечение, различия в приверженности или в физиологии [14, 15].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Факторы риска инсульта у женщин
Risk factors for stroke in women

Фактор риска	Описание
Беременность	▪ Около 34 инсультов на 100 000 родов. ▪ Самые высокие риски наблюдаются в третьем триместре и раннем послеродовом периоде
Преэклампсия, эклампсия и гипертензия, вызванные беременностью	▪ Риск ЦВЗ увеличивается практически в 2 раза. ▪ Преэклампсия на сроке менее 32 недель увеличивает риск ЦВЗ более чем в 5 раз
Менопауза	▪ Менопауза в возрасте до 42 лет повышает риск инсульта в 2 раза (по данным Framingham Heart Study). ▪ Гистерэктомия с двусторонней овариэктомией до 50 лет также повышает риски ЦВЗ, по данным немногочисленных исследований
Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)	▪ По данным исследований, МГТ не снижает риск инсульта. ▪ Менопауза после длительной МГТ повышает риск ЦВЗ
Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)	▪ В 1,5–2 раза увеличивает риски ишемической болезни сердца, что, в свою очередь, увеличивает риски ЦВЗ. ▪ При одновременном применении КОК и наличии ожирения, гиперлипидемии или интенсивного курения риски инсульта увеличиваются в несколько раз
Мигрень с аурой	▪ Вероятность возникновения ИИ в 2,5 раза выше, чем у мужчин. ▪ При интенсивном курении вероятность ЦВЗ выше практически в 10 раз
Ожирение	▪ Исследование (Stroke, 2024) показало, что у женщин с избыточным весом и ожирением риск ишемического ЦВЗ повышен в определенном возрасте: – избыточный вес: в 14 лет – коэффициент риска 2,49, в 31 год – 2,13; – ожирение: в 14 лет – коэффициент риска 1,87, в 31 год – 2,67 [16]
Метаболический синдром	▪ Увеличивает риск инсульта у женщин
Фибрилляция предсердий (ФП)	▪ После 75 лет у женщин риск инсульта выше, чем у мужчин, даже при наличии лечения
Артериальная гипертензия (АГ)	▪ Риск возникновения инсульта у пожилых женщин с АГ выше, чем у женщин без данной патологии на более чем 90%. ▪ Повышенный риск возникновения инсульта по сравнению с мужчинами с той же патологией
Другие факторы риска	▪ Возраст старше 80 лет значительно ухудшает течение и исходы ЦВЗ и обусловливает проблемы в лечении (женщины ≥80 лет с ЦВЗ имеют худшие краткосрочные исходы, но лучшую долгосрочную выживаемость по сравнению с мужчинами) [5]. ▪ Социальные факторы также способствуют значительным расхождениям в диагностике, лечении и исходах ЦВЗ (одиночество, экономические ограничения и гендерные стереотипы приводят к более поздней диагностике, менее качественному лечению и худшей реабилитации у женщин с ЦВЗ по сравнению с мужчинами). ▪ Старение сосудов (у женщин чаще развивается церебральная микроангиопатия и кардиоэмболические инсульты, особенно в постменопаузе, тогда как у мужчин преобладают атеротромботические поражения крупных артерий. Эти различия обусловлены как гормональными факторами (защитная роль эстрогенов у молодых женщин), так и особенностями распределения факторов риска (артериальная гипертензия у женщин чаще приводит к инсультам, а у мужчин – к ишемической болезни сердца)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таким образом, беременность в значительной степени осложняет течение ЦВЗ. Так, в 2016 г. было проведено исследование 136 женщин с ОНМК различной этиологии, при этом 92 случая развились во время беременности, родов или послеродового периода. Установлено, что у 38% мозговая катастрофа произошла на фоне уже имевшегося ЦВЗ. Чаще всего заболевание проявлялось во втором и третьем триместрах. Наиболее тяжелую группу, в которую было включено 5 летальных исходов для матерей, 1 антенатальная и 1 неонатальная гибель плода, составили женщины с внутримозговыми кровоизлияниями [17].

Главными аспектами патогенеза ЦВЗ во время беременности являются: спазм сосудов, отек эндотелия вплоть до его отрыва от стенки сосуда, повышенная проницаемость стенок сосудов, гиперперфузия тканей, тромбоз сосудов, геморрагические изменения в сосудах. Артериальная гипертензия может быть обусловлена дефицитом объема циркулирующей крови и, как следствие, спазмом сосудистого русла при адаптации его объема к количеству циркулирующей крови. Тромбоз внутричерепных венозных синусов может обусловливать возникновение билатеральных инфарктов мозгового вещества и субарахноидальных кровоизлияний. Частым осложнением является геморрагическая трансформация очага ишемии. Церебральный синус-тромбоз чаще всего развивается в первые 3 месяца беременности и в послеродовом периоде. В связи с широким применением антибиотиков преобладают неинфекционные синус-тромбозы, этиологию которых не всегда удается установить [17, 18].

Во время гестационного и послеродового периода ишемический инсульт чаще всего обусловлен парадоксальной эмболией из вен таза, ног или правого предсердия, при этом развивается острая окклюзия средней мозговой или другой крупной церебральной артерии с соответствующей неврологической симптоматикой. В связи со сложностью диагностики верификация парадоксальной эмболии церебральных артерий базируется в основном на данных аутопсии в случае летального исхода. Вторым по частоте проводником эмболов в головной мозг служат артериовенозные мальформации легких [19].

Преэклампсия – патологическое состояние, развивающееся после двадцатой недели беременности, которое характеризуется АГ, протеинурией, отеками (в большей степени на ногах) и полиорганной недостаточностью. Согласно различным исследованиям, в том числе инициированным ВОЗ, летальный исход от преэклампсии происходит каждые 7–8 мин по всему миру, что является гигантским и, безусловно, пугающим показателем. Самыми грозными осложнениями данного состояния являются: субарахноидальное кровоизлияние, ишемический инсульт, отек головного мозга, острая почечная недостаточность, эклампсия и гибель плода [20].

Эклампсия представляет собой приступ судорог у женщины, не имеющей установленного диагноза эпилепсии и других явных причин (инсульт, опухоль). В 1/3 случаев эклампсия развивается внезапно, без предшествующей головной боли и судорожной готовности [21].

Послеродовая преэклампсия наблюдается значительно реже, чем преэклампсия периода беременности, но кратно увеличивает риски ЦВЗ у женщин. Происходит это из-за трудностей диагностики: нет никаких явных признаков заболевания; после родов женщины, как правило, реже наблюдаются у специалистов, и, согласно некоторым исследованиям, средний возраст развития ОНМК у таких пациенток составляет 50–55 лет. С другой стороны, раннее наступление преэклампсии увеличивает риски

ЦВЗ в еще большей степени, почти в 5 раз, что может стать причиной еще более раннего ОНМК. У преэклампсии, эклампсии и ЦВЗ также есть и общие факторы риска, такие как АГ, дислипидемия и эндотелиальная дисфункция, что, безусловно, помогает установить четкую взаимосвязь этих состояний [22].

Менопауза – физиологический период жизни женщин, однако на фоне гормональных и биохимических изменений у половины из них возникает климактерический синдром (КС) разной степени выраженности, а к моменту его наступления большая часть женщин уже имеет ряд заболеваний или состояний, ухудшающих его течение. Известно, что примерно у 43% женщин с КС есть сосудистые заболевания, а тяжелое течение КС приводит к раннему проявлению тяжелых форм ЦВЗ [7]. У таких женщин, как правило, наблюдается легкая или средняя степень выраженности обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений. Адаптационные и компенсаторные нарушения, в свою очередь, приводят к астенизации нервной системы, а астенизация является ответной реакцией организма на различные раздражающие факторы, в том числе и на эндокринные. В ходе исследований было установлено, что при наличии ишемии головного мозга первые проявления КС возникают в пременопаузальном периоде и после наступления менопаузы. Вегетативные нарушения у таких женщин по большей части связаны с доминированием симпатического отдела нервной системы [23, 24].

Установлена прямая зависимость экстрагенитальных патологий (АГ, ишемическая болезнь сердца и др.) от частоты возникновения, тяжести протекания и прогрессирования ЦВЗ [25, 26].

Ранее было установлено, что высокие показатели концентрации эстрогенов у женщин снижают риски возникновения ЦВЗ и сердечно-сосудистых патологий [27]. Эстрогены важны для корректной работы репродуктивной системы и в то же время оказывают различные положительные эффекты на другие органы и ткани: нейропротекторный, антиагрегантный, гиполипидемический и вазодилатирующий. После менопаузы их количество уменьшается, и менопаузальная гормональная терапия, как считалось ранее, должна поддерживать эффект эстрогенов. После ряда исследований стало понятно, что частота ЦВЗ у женщин с заместительной терапией и без нее практически не отличается, более того, МГТ, начатая до наступления менопаузы, увеличивает риск ЦВЗ. Сразу в 12 исследованиях, нацеленных на изучение вторичной профилактики инсульта, было установлено количество ОНМК, которое составило 2% в группе без МГТ, тогда как в группе с МГТ оно достигло 29%. Данный вопрос все еще недостаточно изучен, но очевидно, что менопаузальная гормональная терапия не является обязательной после наступления менопаузы и точно не уменьшает риски ЦВЗ, а во многих случаях даже увеличивает [28, 29].

Известно также, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) значительно увеличивают риски развития ЦВЗ у женщин репродуктивного возраста. Данное обстоятельство в большей степени связано с эстрогенными компонентами таких препаратов, длительностью приема и дозой. Эстрогены увеличивают синтез факторов коагуляционного каскада и уменьшают действие антикоагулянтов, что вызывает гиперкоагуляцию. Гестагенная составляющая КОК значительно модифицирует риски. Новейшие препараты содержат минимальное количество эстрогенов и минимизируют риски ОНМК. Решающее значение при приеме таких препаратов имеет наличие соматических заболеваний, вредных привычек у женщины, таких как частое курение

и регулярное употребление больших доз алкоголя, а также наследственная скрытая предрасположенность к появлению тромбозов и тромбофилических состояний, являющихся непосредственными факторами риска ЦВЗ. По последним данным, тромбофилические состояния могут быть следствием дефицита ADAMTS-13 – металлопротеина, ответственного за расщепление фактора Виллебранда, в результате чего происходит чрезмерное связывание тромбоцитов и обтурация сосудов. Исходя из вышеперечисленного, можно сделать вывод, что современные препараты с низким содержанием эстрогенов относительно безопасны, но большую роль играют сопутствующие состояния, которые в большей степени определяют риски дальнейшего развития ЦВЗ [30, 31].

Отдельного внимания заслуживают инсульты у женщин, страдающих от тяжелых мигренозных приступов с аурой. Несмотря на то, что мигрень относится к первичным формам головной боли и в целом является заболеванием с благоприятным прогнозом, при частых затяжных приступах могут возникать перфузионные нарушения в головном мозге, которые в сочетании с другими факторами риска значительно повышают вероятность развития ОНМК. Мигренозный инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения, обусловленное явлениями, сопровождающими пароксизм мигрени, в большинстве случаев ему предшествует мигренозный статус длительностью более 60 мин. Основными симптомами являются ухудшение зрения, гипестезия, различные двигательные нарушения, афазии. Доказательством взаимосвязи мигрени и ОНМК стали МРТ-исследования, явно демонстрирующие сосудистые изменения у пациентов с мигренью. У таких пациентов, длительно страдающих мигренью, наблюдаются зоны перенесенных лакунарных инсультов, очаги ишемии разной степени давности. Наиболее часто такие инсульты наблюдаются у женщин старше 45 лет [32, 33].

Влияние ожирения на увеличение рисков ОНМК хорошо изучено. Оно является фактором риска как у пожилых людей, так и у молодых. Согласно данным ряда исследований, увеличение индекса массы тела у людей с установленным ожирением на 1 единицу увеличивает риск ОНМК на 5%. Ожирение является одной из причин высокого артериального давления, апноэ, сахарного диабета, дилатации камер сердца, метаболических нарушений. Каждое из перечисленных состояний, безусловно, может быть прямой причиной инсультов, что образует взаимосвязь ожирения и увеличения факторов риска ОНМК. Подводя итог, можно сказать, что длительное наличие ожирения, его динамика и распространенность в популяции напрямую влияют на количество и тяжесть ЦВЗ среди населения [34].

Метаболический синдром – кластер метаболических факторов риска развития ЦВЗ, связанных и потенцирующих друг друга. Данный синдром включает в себя: инсулинорезистентность, нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, дислипидемию с гипертриглицеридемией, гиперурикемию, гипертрофию левого желудочка, гиперфибриногенемию, склерокистоз яичников и ожирение. Диагноз устанавливается при наличии не менее 3 из перечисленных факторов: абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии, повышения ЛПВП, АГ, глюкозы крови выше 6,0 ммоль/л. Установлено, что метаболический синдром значительно ухудшает течение ИИ и восстановление нарушенных функций. Все эти факторы запускают и поддерживают формирование атеросклероза, который является одним из основных факторов риска ОНМК [35].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Фибрилляция предсердий (ФП) – вид наджелудочковой аритмии с хаотической электрической активностью предсердий, исключающей их координированные сокращения. ФП обусловливает прогрессирование хронической сердечной недостаточности, развитие тромбоэмоболии. ИИ при ФП обычно случаются вследствие кардиогенной эмболии крупной церебральной артерии. Такие инсульты обширны, для них характерно тяжелое течение, стойкая инвалидизация и высокая летальность. Основа образования тромбов при таких ОНМК – стаз крови в полостях сердца. Тромб с током крови попадает в органы-мишени, в большинстве случаев это именно церебральные артерии. Выявлена взаимосвязь между факторами коагуляции и полом, с возрастом происходят фенотипические изменения тромбоцитов, повышается тромбогенность. У женщин с ФП уровень фактора Виллебранда (фактор свертывания крови, способствующий тромбогенезу) выше, чем у мужчин; кроме того, в пожилом возрасте в постменопаузе диастолическая дисфункция у женщин также встречается чаще, чем у мужчин, обусловливая повышенный риск образования тромбов. Инфаркт миокарда без подъема ST у лиц с ФП также характерен по большей части именно для женщин [36].

Артериальная гипертензия – стойкое повышение артериального давления до уровня ≥140 мм рт. ст. (систолическое) и/или ≥90 мм рт. ст. (диастолическое), зарегистрированное при неоднократных измерениях в состоянии покоя, согласно критериям ВОЗ и международных клинических рекомендаций (ESC/ESH, 2018). Повышение внутрисосудистого давления при АГ, вследствие адаптивных изменений артерий мышечного и эластического типа, приводит к формированию очаговых и циркулярных мышечно-эластических утолщений в артериях головы и артериях основания мозга. При длительном и неконтролируемом течении АГ в сосудах, в местах утолщений внутренней оболочки развивается фиброз, что приводит к ригидности сосудистой стенки. При резком повышении давления сосудистая стенка некорректно реагирует на гемодинамические изменения, нарушается растяжимость сосудов. Все эти процессы негативно сказываются на мозговой гемодинамике, кратно повышаются риски разрыва или закупорки сосудов. Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение, курение, употребление алкоголя, только усугубляют состояние пациентов. Женщины с АГ, согласно статистике, чаще наблюдаются и проходят лечение, но реже достигают контролируемой АГ. Немалую роль играют различия в физиологии, плотности и эластичности сосудов у мужчин и женщин [37].

По результатам исследования Санкт-Петербургского государственного университета 2018 г. была установлена четкая взаимосвязь ОНМК с полом и возрастом пациентов. В молодом и среднем возрасте число случаев ЦВЗ выше у мужчин, что обусловлено курением, тяжелым физическим трудом и меньшим количеством обращений в медицинские учреждения для мониторинга состояния. В пожилом возрасте на первое место по заболеваемости сахарным диабетом и болезням сердца выходят женщины. Любопытным выводом является и то, что число повторных инсультов также выше именно у женщин [38].

В лечении ЦВЗ наблюдается тенденция к тому, что женщины лучше осведомлены о первых признаках ОНМК, но по различным причинам реже вызывают скорую медицинскую помощь, что обусловливает большее число случаев с неустановленным временем появления первых симптомов.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Причин такого положения дел может быть достаточно много, одной из самых проблемных является более пожилой возраст женщин по сравнению с мужчинами, из-за этого женщины часто находятся в одиночестве во время наступления первых признаков ОНМК, они маломобильны, нередко не в состоянии самостоятельно вызвать специалистов или сообщить кому-либо о своем состоянии. Кроме того, в пожилом возрасте женщины больше заняты физическим трудом, тяжелее переносят стресс, в основном это связано с социально-экономической обстановкой и экологией.

В целом клинические проявления инсульта и методы его лечения у мужчин и женщин не различаются. Наиболее характерными являются нарушения двигательной, чувствительной сфер, нарушения когнитивных функций, поражения черепных нервов [14].

Лечение инсульта включает тромболитическую терапию или тромбоэкстракцию, антитромбоцитарную, антикоагулянтную терапию, нейропротекцию, улучшение восстановления неврологических функций, патогенетическое лечение (подача кислорода при гипоксии, при необходимости – интубация, коррекция гипотензии и гиповолемии, гипо- или гипергликемии, гипертермии, лечение сопутствующих заболеваний) [39].

В исследованиях ATLANTIS [40], ECASS II [41] и CASES [42] показано, что после проведения тромболизиса восстановление у женщин было более успешным, чем у мужчин того же возраста. Среди пациентов, не получивших тромболизис, более тяжелое течение заболевания наблюдалось у женщин.

Женщинам реже проводят коррекцию гиполипидемии, они в большей степени подвержены рабдомиолизу при использовании статинов. В связи с большей распространенностью гемодинамически значимых стенозов среди мужчин женщинам реже проводятся каротидные эндартерэктомии. В работе CREST исследователи пришли к выводу, что у женщин значительно чаще встречались осложнения после стентирования внутренней сонной артерии, чем после каротидной эндартерэктомии, у мужчин таких серьезных различий выявлено не было [43].

Говоря о последствиях инсульта, стоит отметить, что у женщин, по результатам многочисленных исследований, после перенесенного ОНМК отмечаются менее благоприятные прогнозы, чем у мужчин. Они чаще и тяжелее инвалидизируются, что приводит к снижению качества их жизни, более значимому, чем у мужчин. Среди пациентов, выживших после ОНМК, женщины переносили более тяжелые инсульты, они также в среднем были старше и имели больше факторов риска, чем мужчины [44].

Гендерные различия при различных заболеваниях и коморбидных состояниях у пациентов неврологического профиля широко обсуждаются в настоящее время в публикациях как в специализированных журналах, освещающих проблемы женского здоровья [45], так и в клинических рекомендациях [46], так как являются актуальным вопросом клинической медицины.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, безусловно, являются серьезной проблемой и одной из ведущих тем для исследований во всем мире. Высокая смертность, большое количество факторов риска, трудности ранней диагностики и особенности лечения делают эту группу заболеваний актуальной для изучения. В среднем возрасте риски возникновения сосудистых событий у мужчин

и женщин относительно одинаковые, но в пожилом возрасте женщины резко начинают доминировать, и этот подъем становится все больше с каждым годом жизни. У этого есть целый ряд причин: в репродуктивном периоде беременность и ее осложнения в виде эклампсии и преэклампсии серьезно меняют как гормональный фон, так и гемодинамику у женщин, что кратно увеличивает риски возникновения различных изменений в сосудах. Менопауза, прием оральных комбинированных контрацептивов или менопаузальной гормональной терапии также в значительной степени влияют на гемореологическую ситуацию в организме, а при наличии ожирения и вредных привычек (интенсивное курение, частый прием больших доз алкоголя) риски возрастают значительно, и ОНМК у таких женщин становятся частым явлением, как правило, с более тяжелым течением и более высокой частотой инвалидизации по сравнению с мужчинами. Заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий, в равной степени у обоих полов увеличивают риски, но в силу физиологических различий в системах свертывания крови и более быстрого износа сосудистой стенки в пожилом возрасте женщины чаще переносят ОНМК; эти случаи, как правило, тяжелее и, несмотря на более высокий процент обращений в медицинские учреждения и более серьезный подход к своему здоровью, женщины с трудом достигают контроля предшествующих ЦВЗ состояний.

Таким образом, женщины с ОНМК нуждаются в усовершенствовании алгоритмов обследования и лечения, в комплексном подходе на этапе как первичной профилактики сердечно-сосудистых рисков, так и профилактики осложнений и неблагоприятного прогноза, что позволит оптимизировать систему помощи данной категории пациентов. Отдельное внимание стоит уделить беременным женщинам и женщинам в послеродовом периоде, особенно если во время беременности у них наблюдались осложнения, так как весомая доля ОНМК в молодом возрасте происходит во втором и третьем триместрах беременности, а риски дальнейших осложнений кратно возрастают после 50 лет.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women – 2011 Update: A Guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243–1262. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701
3. Pyshkina L.I., Tyazhelnikov A.A., Kabanov A.A., et al. Risk factors and adherence to treatment of patients with cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8–2):84–89. doi: 10.17116/jnevro202312308284. (in Russian)
4. Pizova N.V. Cerebrovascular diseases and cognitive impairment: therapy approaches. *Medical Council*. 2022;(21):54–61. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-54-61. (in Russian)
5. Kumar A., McCullough L. Cerebrovascular disease in women. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2021;14:1–22. doi: 10.1177/1756286420985237
6. Khaydarov N.K., Teshayev Sh.J., Kamalova M.I. Risk factors and mechanisms of oncology in women. *Journal of neurology and neurosurgery research*. 2023;4(3):22–26. doi: 10.5281/zenodo.7979586. (in Russian)
7. Ladhani N.N., Swartz R.H., Foley N., et al. Canadian Stroke Best Practice Consensus Statement: Acute Stroke Management during pregnancy. *International journal of stroke*. 2018;13(7):743–758. doi: 10.1177/1747493018786617
8. Zambrano M.D., Miller E.C. Maternal stroke: an update. *Current atherosclerosis reports*. 2019;21(9):33. doi: 10.1007/s11883-019-0798-2
9. Rincon F., Dhamoon M., Moon Y., et al. Stroke location and association with fatal cardiac outcomes: Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke*. 2008;39(9):2425–31. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.506055
10. Johansen M.C., Shah A.M., Seth T.L., et al. Associations of Echocardiography Markers and Vascular Lesions: The ARIC Study. *Multicenter Study*. 2018;18;7(24):e008992. doi: 10.1161/JAHA.118.008992
11. Hung K.H., Lai J.C., Hsu K.N., et al. Gender Gap and Risk Factors for Poor Stroke Outcomes: A Single Hospital-Based Prospective Cohort Study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2018;27(8):2250–2258. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.014
12. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kornilova A.A. Cerebrovascular diseases and personalized prevention. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(2):76–81. doi: 10.17116/profmed20212402176. (in Russian)

13. Gumerova O.N. Risk factors in patients with cerebrovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5S):20–21. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/faktory-riska-u-patsientov-s-tserebrovaskulyarnymi-zabolevaniyami/viewer. (in Russian)
14. Tibekina L.M., Pushkarev M.S., Filatov A.A., et al. Gender and age characteristics of the stroke risk factors. *Health – the base of human potential: problems and ways to solve them*. 2018;13(1):165–176. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_36773786_46466042.pdf. (in Russian)
15. Maksimova M.Yu., Airapetova A.S. Gender-related differences in clinical course and prognosis in patients with ischemic stroke. *Consillium Medicum*. 2019;21(9):9–15. doi: 10.26442/20751753.2019.9.190463. (in Russian)
16. Mikkola U., Rissanen I., Kileva M., et al. Overweight in Adolescence and Young Adulthood in Association With Adult Cerebrovascular Disease: The NFBC1966 Study. *Stroke*. 2024:55(7):1857–1865. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.045444
17. Arustamyan R.R., Adamyan L.V., Shifman E.M., et al. Acute cerebrovascular accidents in pregnancy, labor and postpartum. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(3):295–300. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-295-300. (in Russian)
18. Yong C.M., Tremmel J.A., Lansberg M.G., et al. Sex differences in oral anticoagulation and outcomes of stroke and intracranial bleeding in newly diagnosed atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:1–9. doi: 10.1161/JAHA.120.015689
19. Demel S.L., Kittner S., Ley S.H., et al. Stroke risk factors unique to women. *Stroke*. 2018;49(3):518–523. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018415
20. Jin X., Chandramouli C., Allocco B., et al. Women's participation in cardiovascular clinical trials from 2010 to 2017. *Circulation*. 2020;141(7):540–548. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043594
21. Bayanduryan E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V., et al. Etiopathogenetic risk factors for stroke in pregnant women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):217–226. doi: 10.17749/2313-7347.13.3.217-226. (in Russian)
22. Dikov A.V., Pyregov A.V., Mikhaylova V.D., et al. Acute Ischemic Stroke in the Postpartum Period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(1):99–104. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-99-104. (in Russian)
23. Moiseeva IE. Hypertension in pregnancy in general practice. *Russian Family Doctor*. 2019;23(2):15–20. doi: 10.17816/RFD2019215-20. (in Russian)
24. Lyubarova I.B., Tikhonovskaya O.A., Alifirova V.M. Influence of cerebral circulation disorders on the course of female climacteric period. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;7(2):84–89. doi: 10.20538/1682-0363-2008-2-84-89. (in Russian)
25. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140(11):596–646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678
26. Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Lebedev E.V., et al. Atherosclerosis of carotid and lower extremity arteries in patients 40–64 years of age with different cardiovascular risk status. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(4):34–42. doi: 10.17116/profmed20232604134. (in Russian)
27. Bonkhoff A.K., Grefkes C. Precision medicine in stroke: towards personalized outcome predictions using artificial intelligence. *Brain*. 2022;145(2):457–475. doi: 10.1093/brain/awab439
28. Billeci M.R., Paciaroni M., Caso V., et al. Hormone replacement therapy and stroke. *Current Vascular Pharmacology*. 2008;6(2):112–123. doi: 10.2174/157016108783955338
29. Reikhert L.I., Kicherova O.A., Kudryashov A.A., et al. Planning of measures for secondary prevention of cerebral stroke based on the analysis of epidemiological indicators, taking into account regional features of pathology. *Academic journal of Western Siberia*. 2018;14;2(73):54–56. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_35059011_39077737.pdf. (in Russian)
30. Andreeva M.D., Novosartyan M.G., Samburova N.V., et al. Cerebral circulation disorders in women using combined oral contraceprives. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):173–180. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.205. (in Russian)
31. Novosartyan M.G., Samburova N.V., Anichkova E.V., et al. Combined hormonal contraceptives as a risk factor for cerebrovascular accident. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):69–79. doi: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79. (in Russian)
32. Sadokha K.A., Evstigneev V.V., Golovko A.M., et al. Migraine stroke: myth or reality. *Meditsinskie novosti*. 2019;292(1):12–17. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/migrenoznyy-insult-mif-ili-realnost/viewer. (in Russian)
33. McDermott M., Miller E., Rundek T., et al. Preeclampsia: Association with posterior reversible encephalopathy. Syndrome and stroke. *Stroke*. 2018;49(3):524–530. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018416
34. Alekseeva T.M., Topuzova M.P., Pospelova M.L. Personalized neurology. Russian *Journal of Personalized Medicine*. 2022;2(1):6–14. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-6-14. (in Russian)
35. Lopina E.A., Libis R.A. Indicators of obesity at patients with arterial hypertension after stroke: gender differences. *Orenburg medica herald*. 2018;21(1):11–16. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-ozhireniya-u-patsientov-s-arterialnoy-gipertoniey-perenesshih-mozgovoy-insult-gendernye-razlichiya/viewer. (in Russian)
36. Khubulova L.N., Klimchuk L.Ya., Bockeria O.L. Are strokes in women with atrial fibrillation more common and dangerous? *Annaly aritmologii*. 2022;19(1):39–45. doi: 10.15275/annaritmol.2022.1.6. (in Russian)
37. Lee S.J., Heo S.H., Ambrosius W.T., et al. Factors Mediating Outcome After Stroke: Gender, Thrombolysis, and Their Interaction. *Translational Stroke Research*. 2018;9(3):267–273. doi: 10.1007/s12975-017-0579-6
38. Maksimova M.Y., Chechetkin A.O., Moskvicheva A.S., et al. Atherothrombotic stroke in women: blood thrombogenicity and the vascular wall. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;3(1):25–32. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.3. (in Russian)
39. Ischemic stroke and transient ischemic attacks in adults. Clinical recommendations (approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 09/01/2021). Moscow; 2021. (in Russian)
40. Albers G.W., Clark W.M., Madden K.P., et al. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33(2):493–5. doi: 10.1161/hs0202.102599
41. Boysen G. ECASS Study Group. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS): (rt-PA-Thrombolysis in acute stroke) study design and progress report. *Eur J Neurol*. 1995;1(3):213–9. doi: 10.1111/j.1468-1331.1995.tb00074.x
42. Shobna N., Buchan A.M., Hill M.D. Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). Thrombolysis at 3-4.5 hours after acute ischemic stroke onset--evidence from the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) registry. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(3):223–8. doi: 10.1159/000321893
43. Mantese V.A., Timaran C.H., Chiu D., et al. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2010;41(10)Suppl:S31–4. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595330
44. Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V., Polunina E.A., et al. Epidemiology and prognosis of the level of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial-population register. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;8(2):5–12. doi: 10.17116/jnevro20191190825. (in Russian)
45. Akhmadeeva L.R., Teregulova D.R. Trevozhnye i depressivnye sostoyania i ih svyaz s bolevym sindromom u pecientov, nakhodyashihsya na stacionarnom lechenii. *Problemy zhenskogo zdorovya*. 2012;7(2):23–28. (in Russian)
46. Azimova Yu.E., Amelin A.V., Alferova V., et al. Clinical guidelines "Migraine". *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1):4. doi: 10.17116/jnevro20221220134

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.045

Протько Н.Н.✉, Ситник Г.Д.
Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Психология хронической боли: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: сбор и анализ литературных данных по коморбидным с хронической болью тревожно-депрессивным расстройствам, применению антидепрессантов в лечении боли, психотерапии боли, написание текста статьи, редактирование текста – Протько Н.Н.; сбор и анализ литературных данных по современным концепциям боли, компонентам боли, написание текста, редактирование текста – Ситник Г.Д.

Подана: 22.11.2024
Принята: 02.04.2025
Контакты: nataliap@tut.by

Резюме

Хроническая боль является многокомпонентным симптомом, при котором присутствуют биологические, психоэмоциональные, когнитивные, поведенческие составляющие. Психологический компонент хронической боли определяется особенностями личности и поведения человека, его когнитивными установками, эмоциональным состоянием, включая коморбидные тревожно-депрессивные расстройства, и является важнейшим фактором, влияющим на восприятие боли, болевое поведение и эффективность лечения боли. Коррекция психоэмоционального состояния пациента с хронической болью, лечение тревожно-депрессивных расстройств, выработка эффективных копинг-стратегий преодоления боли вносят существенный вклад в обезболивание. Поэтому применение психофармакотерапии и психотерапии наряду с использованием обезболивающих препаратов повышает эффективность лечения пациентов с хронической болью.
Ключевые слова: хроническая боль, составляющие боли, тревожно-депрессивные расстройства, антидепрессанты, психотерапия

Protko N.✉, Sitnik G.
Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Chronic Pain Psychology: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: collection and analysis of literary data on anxiety-depressive disorders comorbid with chronic pain, the use of antidepressants in the treatment of pain and in pain psychotherapy, text writing, editing – Protko N.; collection and analysis of literary data on modern concepts of pain and pain components, text writing, editing – Sitnik G.

Submitted: 22.11.2024
Accepted: 02.04.2025
Contacts: nataliap@tut.by

Abstract

Chronic pain is a multicomponent symptom, which includes biological, psychoemotional, cognitive, and behavioral components. The psychological component of chronic pain is determined by features of individuals' personality and behavior, their cognitive attitudes and emotional state, including comorbid anxiety and depressive disorders, and it is the most important factor affecting pain perception, pain behavior, and pain treatment effectiveness. Correcting the psychoemotional state of a patient with chronic pain, treating anxiety and depressive disorders, and working out effective coping strategies for overcoming pain make a significant contribution to pain relief. Therefore, the use of psychopharmacotherapy and psychotherapy along with painkillers increases the effectiveness of treatment in chronic pain patients.
Keywords: chronic pain, components of pain, anxiety-depressive disorders, antidepressants, psychotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль (ХБ) – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или напоминающее таковое, персистирующее в течение 3 и более месяцев [1, 2]. Актуальность проблемы ХБ определяется ее широкой распространенностью и негативным влиянием ХБ на физическое и психическое здоровье человека, на качество его жизни.

По данным литературы, ХБ испытывают от 10 до 55% населения [2–5]. Распространенность ХБ в старших возрастных группах составляет 27–86%, у пациентов с сахарным диабетом – до 50%, у детей и подростков – 20,8%. В среднем от 8 до 11,2% людей в разных странах страдают от сильной ХБ [6, 7].

Хроническая боль – это значительно больше, чем просто физический симптом [8]. При ХБ присутствуют эмоциональные, когнитивные, поведенческие проявления, которые усиливают или ослабляют боль.

■ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ БОЛИ

До 70-х гг. прошлого века психологическая составляющая боли не принималась во внимание. Согласно современным представлениям, боль рассматривается

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

как многокомпонентное явление, в котором как физиологические, так и психологические компоненты равноценно значимы. Вот некоторые из них: теория воротного контроля, теория нейроматрикса, биопсихосоциальная модель.

Теория воротного контроля боли (Р. Мелзак и П. Уолл, 1965 г.) постулирует, что в задних рогах спинного мозга и в ЦНС существуют так называемые ворота для прохождения болевого импульса. Ворота могут закрываться и открываться, тем самым модулируя восприятие боли. Этот механизм объясняет механизм облегчения боли при потирании ушибленного места, применении раздражающих мазей, массажа, акупунктуры, а также эффект, почему люди под гипнозом или отвлеченные конкурирующими стимулами окружающей среды могут не замечать боль от травмы.

Наибольшим вкладом данной теории является объяснение роли ЦНС, а конкретно – эмоций, психологических, когнитивных факторов, в восприятии боли. Это привело к появлению эффективных методов немедикаментозной коррекции ХБ, основанных на осознании боли, переключении внимания, выработке адекватного отношения к боли и др.

Теория нейроматрикса (Р. Мелзак, 1999 г.) определяет, что за возникновение болевых ощущений отвечает не периферическая, а ЦНС, точнее, ее широкая нейронная сеть – нейроматрикс. Нейроматрикс объединяет во взаимодействие кору, таламус и лимбическую систему, отвечающую за эмоции, поведение, способность к обучению, память, сон. Поэтому чем сильнее болевая травма в прошлом, тем прочнее фиксируется она в долговременной памяти и влияет на восприятие боли в последующей жизни. Изменения нейроматрикса способны формировать боль даже тогда, когда устранена причина боли (фантомные боли, миофасциальные боли и др.) [8].

Хотя нейроматрикс считается генетически детерминированным, он меняется благодаря сенсорному опыту и обучению. Данная теория обосновывает методы коррекции боли, связанные с лечением тревоги, депрессии, инсомнии, а также с обучением науке о боли.

Биопсихосоциальная модель боли утверждает, что боль включает биологоческие, социальные и психологические составляющие, которые взаимно влияют друг на друга, определяют индивидуальность восприятия боли и являются динамичными на всем протяжении болевого процесса.

Если при острой боли на первый план выступают биологические факторы, то при ХБ могут доминировать психологические и социальные [8]. Поэтому лечение ХБ, направленное только на физиологический компонент, недостаточно эффективно [8]. Роль немедикаментозных методов лечения ХБ значительно выше, чем боли острой.

Таким образом, приведенные концепции постулируют боль как многокомпонентное явление, значимую роль в котором играет психологическая составляющая.

■ КОМПОНЕНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Сложный феномен ХБ включает 4 компонента: ноцицепцию, ощущение боли, страдание, болевое поведение [9].

Ноцицепция и антиноцицепция: ХБ может быть ноцицептивной, нейропатической, ноципластической и смешанной. Ноцицептивная боль возникает из-за повреждения тканей механическими, термическими и химическими раздражителями. Патогенетической основой нейропатической боли является повреждение периферической или ЦНС. В основе ноципластической боли лежит центральная сенситизация. Болевые

импульсы активизируют нисходящие антиноцицептивные системы, важнейшими из которых являются опиатная, серотонинергическая, норадренергическая. Считается, что появление боли обусловлено недостаточностью антиноцицептивной системы.

Ощущение (чувство) боли – это способность человека воспринимать интенсивность и качество боли без эмоциональных и когнитивных реакций. Ощущение боли не эквивалентно поступаемым болевым сигналам. У 2 человек с одинаковым характером повреждений интенсивность боли может существенно различаться [10].

Чувство боли зависит от болевого порога, который определяется особенностями метаболизма, личности, тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР), травматическим опытом и другими факторами. Известно, что при ТДР порог боли понижается из-за снижения концентрации серотонина, норадреналина, дофамина в синапсах.

Восприятие боли, страдание: после того как человек ощутил боль, он начинает ее воспринимать, т. е. интерпретирует болевую информацию, и формируется феномен страдания той или иной степени выраженности.

Страдание – это мучительные, тягостные, неприятные физические, эмоциональные ощущения человека, которые определяют способность переносить боль. На восприятие боли и модуляцию степени страдания влияют психологические особенности личности и когнитивные установки.

Психологические особенности личности и восприятие боли: обнаружена достоверная связь между повышением восприятия боли и такими качествами, как интроверсия, обсессивность, т. е. фиксация на боли, высокий уровень гнева, эмоциональная неустойчивость, низкая самооценка [11–13]. Наиболее частыми спутниками ХБ признаны депрессия, тревога, ипохондричность, истероидность, которые не только усиливают восприятие боли, но и способствуют ее хронизации [11–15].

Выделяют такое понятие, как «болевая личность», для которой характерны склонность к множественным соматическим жалобам, агрессия, конфликтность, страх перед болью, пассивные формы ее преодоления, пессимистичный прогноз и нереалистичные ожидания [13].

Основными когнитивными факторами, влияющими на восприятие боли, являются: катастрофизация боли, непереносимость неопределенности, недостаточная осознанность боли, негативные ожидания, связанные с болью, оценка боли как несправедливой и др.

Катастрофизация боли – это процесс преувеличенной негативной оценки ситуации боли. Катастрофизация включает 3 компонента: навязчивые мысли о боли, преувеличение тяжести заболевания, чувство безнадежности [16].

Существует прямая связь между выраженностью катастрофизации и тяжестью боли. Она выявлена для ряда неврологических заболеваний (боли в спине, центральный болевой синдром при рассеянном склерозе, головные боли напряжения и др.) [17–19]. Катастрофизацию рассматривают как предиктор ХБ, как связующее звено между депрессией и болью, причем в обоих направлениях [16, 20].

В настоящее время предложено несколько психологических теорий катастрофизации боли. Одна из них, модель предвзятости внимания, объясняет данный феномен патологической фиксацией внимания на боли и связанными с этим когнитивно-эмоциональными процессами [21]. Другая теория (R. Lazarus и S. Folkman, 1984 г.) заключается в неверной когнитивной оценке боли, ее потенциальной опасности и неправильном выборе стратегий преодоления боли, поддерживающих

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

беспомощность. Выдвинута также теория о том, что катастрофизация является способом сообщения окружающим о боли с целью получения поддержки [22].

С точки зрения нейробиологии развитие катастрофизации связывают с нейротрансмиттерными нарушениями, схожими с таковыми при ТДР, которые приводят к изменению когнитивных, эмоциональных и поведенческих реакций на болевые ощущения [23]. Согласно теории нейроматрикса эмоциональные и когнитивные импульсы при катастрофизации настолько доминируют, что ощущение боли становится диспропорционально выраженным и дезадаптивным [23].

В 1995 г. M.J. Sullivan с соавторами разработали шкалу катастрофизации боли, с успехом применяющуюся и в настоящее время.

Непереносимость неопределенности также влияет на восприятие ХБ. Она проявляется в стремлении получать как можно больше информации о боли, в избыточных обследованиях, в постоянном самостоятельном обследовании больного участка тела [18, 24].

На восприятие боли влияет осознанность, которая включает в себя способность поддерживать внимание на настоящем моменте, правильно оценивать боль и ситуацию, приведшую к ней. Переносимость боли меняется, когда человек осознает ее характер. Например, боли в области сердца, которые человек воспринимал как сердечные, перестают в такой же степени его беспокоить, когда он узнает, что это проявления невралгии.

Обучение науке о боли и терапия осознанности являются эффективными методами психотерапии ХБ. Способность принять боль, смириться с ней высвобождает ресурсы для выработки эффективных копинг-стратегий преодоления боли. И наоборот, оценка боли как несправедливой, незаслуженной, чувство вины за травму, как причину ХБ, препятствуют физической и психологической реабилитации пациентов [25].

Ожидания сильной боли могут усиливать боль, и наоборот, ожидания ослабления боли могут приводить к ее уменьшению [26]. Важно, чтобы ожидания были реалистичными. Нереалистичные ожидания относительно облегчения боли снижают эффективность ее лечения [27]. Доказано также существование интересных психологических феноменов – эффектов плацебо и ноцебо, которые включают плацебо-гипоалгезию и ноцебо-гипералгезию [28, 29].

Болевое поведение включает в себя вербальные (высказывание жалоб, восклицания, вздохи, стоны) и невербальные реакции (гримаса боли, анталгическая поза, ограничение физической активности, прием лекарств и др.) [30]. Чем выше субъективная оценка боли, тем ярче выражено болевое поведение. На характер болевого поведения оказывают влияние отношение пациента к болезни, готовность к борьбе, надежда на исцеление. Верующие люди более терпеливо переносят боль [12].

Выделяют 2 основных варианта болевого поведения – пассивное и активное. Пациенты, ощущающие субъективный контроль над болью, чаще имеют более активный тип поведения, лучшие показатели психического здоровья, меньший уровень ограничений из-за болевого синдрома [31]. Пассивный копинг, особенно в сочетании с катастрофизацией, прогностически неблагоприятен в отношении хронизации боли [32].

Иногда пациент пытается получить «условную выгоду» от своего болевого поведения, преувеличивая свои страдания и беспомощность, желая получить больше

внимания и поддержки. Такое болевое поведение может закрепиться, что приводит к персистированию болевой проблемы.

Страдания человека с ХБ влияют на его трудоспособность, психоэмоциональное состояние, межличностное общение и ряд других моментов, определяющих качество жизни пациента. Установлено, что качество жизни пациента с ХБ не только зависит от характеристик самого болевого синдрома (интенсивность боли, частота приступов), но и в значительной степени обусловлено состоянием пациента вне болевых ощущений [10]. В периоды отсутствия боли на пациента влияют коморбидные с ХБ нарушения, прежде всего ТДР.

■ ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

ТДР часто встречаются у пациентов с ХБ, наиболее распространены генерализованное тревожное расстройство и депрессия [33, 34].

В популяции депрессия встречается у 5–6% населения, тревожные расстройства – у 8–15%. Среди пациентов с разными видами ХБ депрессия была выявлена у 30–50% человек [34]. При нейропатической боли, по данным разных исследований, депрессия диагностирована в 20–65% случаев, тревожные расстройства – в 29–74% [33, 35]. У женщин ХБ и депрессия встречались чаще, а выраженность боли была значительно выше, нежели у мужчин [34].

Что первично – ХБ или ТДР? Существуют 3 варианта взаимосвязи ХБ и ТДР: ХБ предшествует развитию ТДР; ТДР, прежде всего депрессия, предшествуют появлению ХБ; ХБ и ТДР появляются независимо друг от друга. В последние годы больше внимания уделяется коморбидности между ТДР и ХБ.

Коморбидность ХБ и ТДР определяется общими патогенетическими механизмами, которые связаны с такими нейромедиаторами, как серотонин, норадреналин, дофамин, субстанция Р, мозговой нейротрофический фактор и ГАМК [11, 36, 37].

Истощение моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина) приводит к развитию ТДР, а также к усилению восприятия боли за счет уменьшения эффективности антиноцицептивной системы [37, 38]. При депрессии боль может возникнуть даже без раздражения болевых рецепторов. Она появляется из-за гиперактивации нейронов в ЦНС, в результате чего нормальные физиологические сигналы из соматических структур начинают восприниматься как дискомфорт или боль [37].

Еще одной патогенетической линией, объединяющей ТДР и ХБ, является гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вследствие хронического стресса. При этом происходит повышение уровня кортизола, снижение синтеза мозгового нейротрофического фактора и атрофические изменения структур головного мозга. Именно эти изменения играют одну из решающих ролей в персистировании симптомов депрессии, тревоги и ХБ [37, 38]. Гиперкортизолемия выявлена почти у 50% пациентов с депрессией, а также у пациентов с различными ХБ, такими как фибромиалгия, хроническая распространенная боль и синдром раздраженного кишечника [39].

Существуют другие теории, которые указывают на единые патогенетические механизмы при ХБ и ТДР. Например, согласно иммунной теории, интерферон, интерлейкин-2, провоспалительные цитокины вызывают ХБ и депрессию [11, 40].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Влияние ТДР на ХБ: ХБ и ТДР находятся в реципрокных взаимоотношениях, при которых одно заболевание утяжеляет другое. Так, плохо купируемая боль становится сильным стрессом, который приводит к развитию ТДР. С другой стороны, наличие ТДР является фоном, на котором появляются, усиливаются, плохо переносятся, хронизируются любые болевые симптомы. Развивается так называемый порочный круг боли.

Влияние ТДР, прежде всего депрессии, на болевой синдром может проявляться следующим образом: увеличением интенсивности и продолжительности боли, появлением или усугублением болей ночью, возникновением или усугублением мышечного напряжения, хронизацией болей, отягощением течения межприступного (неболевого) периода (появление астении, апатии, психовегетативных и психосоматических нарушений) [11, 14, 15].

■ АНТИДЕПРЕССАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Для лечения ХБ, наряду с анальгетиками, НПВП, антиконвульсантами, спазмолитиками, миорелаксантами и другими препаратами, применяются антидепрессанты (АД). АД входят в рекомендации по лечению разных видов ХБ. Например, для лечения нейропатической боли они, наряду с антиконвульсантами, рекомендованы в качестве средств первой линии [2, 3, 41].

Наиболее эффективными в лечении ХБ являются АД двойного, серотонин-норадреналинового или мультимодального действия. К ним относятся следующие классы АД: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), норадренергические и специфические серотонинергические АД (НаССА), мультимодальные АД.

Обезболивающее действие АД реализуется несколькими путями. Во-первых, за счет активации серотонин-, норадреналин-, дофаминергических антиноцицептивных систем, а также потенцирования действия опиоидных пептидов. Поэтому назначение АД при ХБ патогенетически оправдано даже при отсутствии сопутствующих психоэмоциональных расстройств. Во-вторых, за счет снижения уровня тревоги, депрессии повышается вероятность спокойной, рациональной когнитивной оценки ХБ, снижается катастрофизация боли, человек занимает более активную жизненную позицию, меньше воспринимает и лучше переносит боль. В-третьих, АД оказывают «морфин-сберегающее» действие, приводят к уменьшению дозы опиатов и могут использоваться в качестве адъювантных анальгетиков [2, 3, 41].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) – венлафаксин, дулоксетин. Целевыми симптомами лечения этими АД являются: депрессивность, тревожность, хронические болевые симптомы.

Средние терапевтические дозы препаратов: венлафаксин 150–225 мг/день, дулоксетин 60–120 мг/день. Начинать прием с минимальной дозы: венлакфаксин с 37,5 мг/день, дулоксетин – с 30 мг/день, повышая дозу каждые 4 дня.

Эти препараты с осторожностью назначаются пациентам с кардиальной патологией, стенокардией, глаукомой, почечной недостаточностью. Побочные эффекты этих препаратов – тошнота, понос, сниженный аппетит, бессонница, седация, потливость, головная боль – выражены, как правило, незначительно.

Норадренергические и специфические серотонинергические АД (НаССА) – миртазапин. Он применяется для лечения тревожно-депрессивных расстройств, расстройств сна, хронических болевых расстройств.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Особенностью клинического применения миртазапина является возможность его назначения при расстройствах сна [2]. Нормализация сна является важным моментом лечения пациентов с ХБ.

Средние терапевтические дозы миртазапина – 30–45 мг/день. Начинать можно с 15 мг/день, на второй неделе перейти на 30 мг/день.

С осторожностью применять миртазапин у пациентов с ИБС и после ИМ, у пожилых пациентов из-за возможности развития ортостатической гипотензии. Миртазапин обычно хорошо переносится. Из основных побочных действий выделяют набор веса и седацию.

Мультимодальный АД вортиоксетин повышает уровень серотонина, норадреналина, дофамина, а также прокогнитивных нейротрансмиттеров – гистамина, глутамата, ацетилхолина. Вортиоксетин обладает антидепрессивным и противотревожным эффектами, а также прямым прокогнитивным действием [42].

Вортиоксетин имеет противоболевые свойства, которые достигаются за счет как механизмов, сходных с таковыми у АД других классов, так и нескольких дополнительных точек приложения [43, 44]:

- мощного ингибирования 5-НТ3-рецепторов. Учитывая, что 5-НТ3-рецепторы вовлечены в серотонин-индуцированную гипералгезию, способность вортиоксетина ингибировать 5-НТ3-рецепторы нейронов в задних рогах спинного мозга уменьшает гипералгезию и усиливает обезболивающий эффект вортиоксетина;
- повышения уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF), что усиливает нейропластичность мозга, восстанавливает структурные и функциональные изменения в мозге;
- увеличения концентрации противовоспалительного IL-4, что снижает нейровоспаление, усиливает нейрогенез и нейропластичность.

Вортиоксетин кардиологически безопасен. У него практически отсутствуют риски клинически значимых межлекарственных взаимодействий, что актуально для комбинированной терапии ХБ.

Средняя терапевтическая доза вортиоксетина составляет 10–15 мг/сут. При необходимости доза может быть повышена до максимальной – 20 мг/сут.

Препарат хорошо переносится, не влияет на вес, не вызывает сексуальную дисфункцию. В большинстве случаев его применения нежелательные эффекты выражены слабо или умеренно, носят транзиторный и дозозависимый характер, не приводят к отказу от лечения и наблюдаются в течение первых 2 недель приема. Наиболее часто встречаются тошнота, головная боль, головокружение и сонливость.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – сертралин, эсциталопрам, пароксетин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам – могут быть также рекомендованы для лечения коморбидных ТДР у пациентов с ХБ. Эти АД имеют хорошие профили эффективности, безопасности, межлекарственного взаимодействия.

Оптимальными среднетерапевтическими дозами СИОЗС для лечения коморбидных ТДР являются: эсциталопрам – 10 мг/сут, пароксетин – 20 мг/сут, сертралин – 50 мг/сут, флуоксетин – 20 мг/сут, флувоксамин – 50 мг/сут. Лечение следует начинать с минимальной дозы (1/4 таблетки) и постепенно, в течение 1–2 недель, наращивать эту дозу до средней терапевтической. Более быстрое наращивание дозы рекомендовано для эсциталопрама (в первую неделю лечения назначают по ½ таблетки, а со второй недели переходят на целую таблетку) и флуоксетина, который представлен в виде капсул (начальная доза – 20 мг).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

При применении СИОЗС могут возникнуть следующие побочные эффекты: сонливость, головные боли, головокружение, тремор, повышение тревожности, половая дисфункция, потливость, тошнота, диарея. Побочные эффекты выражены, как правило, незначительно, особенно при назначении препаратов в рекомендованных дозах. Чаще они развиваются в первые 1–2 недели приема и потом проходят самостоятельно, отмены препарата не требуется.

Хорошим обезболивающим действием обладает АД амитриптилин, относящийся к группе трициклических АД (ТЦА). Он ингибирует захват и серотонина, и норадреналина. Входит в протоколы лечения ХБ [2, 3, 41]. Среднетерапевтические дозы амитриптилина: 50–150 мг/сут. Однако холинолитические эффекты амитриптилина выражены значительно и снижают качество жизни пациентов. Кардиотоксичность, ортостатическая гипотензия, задержка мочеиспускания и кишечной перистальтики, повышенное потоотделение, сухость во рту, ухудшение когнитивных способностей ограничивают применение амитриптилина, особенно у пожилых пациентов. Амитриптилин противопоказан при глаукоме, гиперплазии предстательной железы, пилоростенозе и др.

■ ПСИХОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Психотерапия ХБ является необходимым компонентом лечения ХБ наряду с медикаментозной терапией. Среди наиболее доступных, а также изученных и доказавших свою эффективность методик психотерапии ХБ выделяют: когнитивно-поведенческую психотерапию, терапию принятия и ответственности, терапию осознанности, метод биологической обратной связи (БОС), семейную психотерапию, методы визуализации, медитативные практики и др. Такие методы психотерапии, как психоанализ, гипноз, также используются для лечения ХБ, но не нашли по ряду причин широкого применения. Выбор методов психотерапии всегда индивидуален.

Когнитивно-поведенческая психотерапия (КБТ) – метод лечения, направленный на коррекцию иррациональных когнитивных установок и выработку эффективных копинг-стратегий преодоления боли. КБТ является основным методом психотерапии ХБ и рекомендована рядом отечественных и зарубежных клинических рекомендаций [45, 46].

Эффективность КБТ была доказана в отношении как снижения интенсивности ХБ, тревоги и депрессии, так и улучшения качества жизни и представлена в метаанализе Кокрейновского сообщества. Поведенческие вмешательства по управлению болью оказались эффективны для разных видов боли [46, 47].

Наиболее эффективными методами КБТ, влияющими на ХБ, являются: уменьшение катастрофизации боли, отвлечение внимания от боли, обучение смирению, формирование эффективных копинг-стратегий преодоления боли [12, 30]. В исследовании Gandy M. с соавторами выявлено, что КБТ, транслируемая через интернет, также является эффективной [48].

Терапия принятия и ответственности направлена на обучение пациента принятию факта ХБ и эмоций, связанных с ней. Признание факта боли, смирение с ней, принятие ответственности за те моменты, которые можно изменить в ситуации боли, позволяют снизить восприятие боли [49].

Терапия осознанности направлена на обучение пациентов фиксации внимания на настоящем моменте без эмоциональной оценки. Проведенные исследования

доказали противоболевую эффективность терапии осознанности [50]. Она позволяет уменьшать проявления ТДР, снизить уровень стресса, редуцировать боль и входит в клинические рекомендации лечения ХБ [45, 46].

Обучение науке о боли (Pain science education – PSE) оказалось эффективным способом снижения катастрофизации боли, повышения осознанности боли и позволило найти оптимальные способы управления болью [50, 51]. В исследовании Burns J.W. было показано, что катастрофизация боли снижалась одинаково как при КБТ, так и при обучении науке о боли [52].

Метод БОС позволяет пациенту визуализировать определенные физиологические параметры (давление, пульс, мышечное напряжение, ЭЭГ) и сознательно их корректировать. Рядом исследований подтверждена эффективность данного метода в лечении ХБ [53].

Семейная психотерапия играет важную роль в организации правильного общения с пациентом, страдающим от ХБ. С одной стороны, человеку с болью необходима помощь, утешение и абсолютно недопустимо игнорировать его состояние. С другой – нельзя перейти ту грань, за которой забота близких начинает подкреплять беспомощность пациента, зависимость его от постороннего ухода и болевое поведение. В некоторых исследованиях выявлена прямая связь между готовностью помочь, принятием на себя ответственности за пациента и большей интенсивностью его боли, активизацией болевого поведения, депрессией, ограничением бытовой активности. Семейная психотерапия позволяет оптимизировать семейные взаимоотношения с родственниками пациента и обеспечить конструктивные формы поддержки.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психологическая составляющая ХБ включает в себя особенности личности и поведения человека, коморбидные ТДР и является важнейшим фактором, влияющим на восприятие боли, болевое поведение и эффективность лечения ХБ. Своевременное выявление и лечение ТДР, коррекция иррациональных когнитивных установок пациента, выработка эффективных стратегий преодоления боли вносят существенный вклад в обезболивание. Поэтому психофармакотерапия и психотерапия являются важными компонентами терапии ХБ наряду с применением обезболивающих препаратов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Srinivasa N. Raja, Daniel B. Carr, Milton Cohen, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN*. 2020;161(9):1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
2. *Clinical guidelines. Chronic pain syndrome (CPS) in adult patients requiring palliative care*. Association of professional participants in hospice care. Association of interdisciplinary medicine Society of evidence-based medicine specialists. Russian scientific medical society of therapists; 2022. 110 p. (in Russian)
3. Clinical guidelines. *Chronic pain in elderly and senile patients*. Russian Association of Gerontologists and Geriatricians; 2020. 81 p. (in Russian)
4. Khlistovskaya N.G. Clinical and epidemiological characteristics of chronic widespread pain in individuals with affective pathology and its correction with antidepressants (PhD Theses). 14.00.18. Saint Petersburg; 2007. 168 p. (in Russian)
5. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: medical, biological and socioeconomic aspects. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*.2012;9:54–58. (in Russian)
6. Cedraschi C., Ludwig C., A.F. Allaz, et al. Pain and health-related quality of life (HRQoL): a national observational study in community-dwelling older adults. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(6):881–889. doi: 10.1007/s41999-018-0114-7

7. Christine T. Chambers, Justin Dol, Perry R. Tutelman, et al. Prevalence of chronic pain in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PAIN*. 2024;165(10):2215–2234. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003267. (in Russian)
8. Danilov A.B., Danilov Al.B. Biopsychosocial model and chronic pain. *Modern therapy in psychiatry and neurology*. 2013;1:30–36. (in Russian)
9. Unzhakov V.V., Chepelyanskaya M.V. Components and types of pain. *Healthcare of the Far East*. 2023;3:21–24. (in Russian)
10. Osipova V.V. Psychological aspects of pain. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2010;2:4–8. (in Russian)
11. Voznesenskaya T.G. Chronic pain and depression. *Pharmateka*. 2008;6(160):10–15. (in Russian)
12. Aleksandrovsky Yu.A., Yakhno N.N., Avedisova A.S., et al. Psychiatric, psychological, and neurological characteristics of patients with chronic back pain. *J. Neurol. and Psychiatrist*. 2002;103(4):26–31. (in Russian)
13. Katona C., Peveler R., Dowrick C., et al. Pain symptoms in depression: definition and clinical significance. *Clin Med.* 2005;5(4):390–5. doi: 10.7861%2Fclinmedicine.5-4-390
14. Alekseev V.V. Chronic headaches. Clinic, diagnostics, pathogenesis (PhD Theses). 14.00.13. Moscow; 2006. 227 p. (in Russian)
15. Goadsby P., Silberstein S., Dodick D, eds. *Chronic daily headache for clinicians*. Hamilton, London: BC Decker Inc; 2005. 220 p.
16. Lukkahatai N., Saligan L.N. Association of catastrophizing and fatigue: A systematic review. *J. Psychosom. Res.* 2013;74:100–9. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.11.006
17. Podymalova I.G., Danilov A.B. Effect of maladaptive sets on the clinical picture and prediction of chronic headache of tension. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011;111(4):4–7. (in Russian)
18. Melkumova K.A., Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Features of cognitive functions in patients with chronic back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;11:20–4. (in Russian)
19. Kamchatnov P.R., Umarova H.Ya., Kazakov A.Yu. Chronic low back pain: possibilities of prevention and treatment. *Neuromuscular diseases.* 2013;3:16–21. (in Russian)
20. Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R. Phenomenon of catastrophization in pain syndromes and pathological fatigue. *Neurological journal.* 2015;5:48–54. (in Russian)
21. Van Damme S., Crombez G., Eccleston C. Disengagement from pain: The role of catastrophic thinking about pain. *PAIN.* 2004;107:70–76. doi: 10.1016/j.pain.2003.09.023
22. Sullivan M.J., Thorn B., Haythornthwaite J.A., et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin. J. Pain.* 2001;17:52–64. doi: 10.1097/00002508-200103000-00008
23. Leung L. Pain Catastrophizing: An Updated Review. *Indian J. Psychol. Med.* 2012;34:204–217. doi: 10.4103/0253-7176.106012
24. Lopez-Martinez A., Ramirez-Maestre C., Serrano-Ibanez E.R., et al. Intolerance of uncertainty moderates the relationship between catastrophizing, anxiety, and perceived pain in people with chronic nononcological pain. *Pain Med.* 2012;34(3):204–217. doi: 10.4103/0253-7176.106012
25. Trost, Z., Sturgeon J., Agtarap, S., et al. The impact of perceived injustice on pain and psychological outcomes after traumatic injury: a longitudinal analysis. *PAIN.* 2024;165(7):1583–1591. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003160
26. Cormier S., Genevieve L. Lavigne, Manon Choiniere, et al. Expectations predict treatment outcomes in chronic pain. *PAIN.* 2016;157(2):329–338. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000379
27. Zeidan, F., Salomons T., Suzan R. Farris, et al. Neural mechanisms supporting the relationship between dispositional mindfulness and pain. *PAIN*. 2018;159(12):2477–2485. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001344
28. Evers Andrea W.M. Open-label placebo hypoalgesia: what works for whom under which circumstances. *PAIN*. 2024;165(5):968–969. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003109
29. Kang Heemina, Miriam Sophiea Miksche, Dan-Mikaela Ellingsen. Association between personality traits and placebo effects: a preregistered systematic review and meta-analysis. *PAIN*. 2022;164(3):494–508. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002753
30. Podchufarova E.V. The importance of musculoskeletal disorders and psychological factors in the development of chronic pain syndromes of the lumbosacral localization (PhD Theses). 14.00.13. Moscow; 2002. 182 p. (in Russian)
31. Turner J.A., Jensen M.P., Warms C.A., et al. Cardenas D.D. Catastrophizing is associated with pain intensity, psychological distress, and pain-related disability among individuals with chronic pain after spinal cord injury. *PAIN.* 2002;98(1–2):127–134. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00045-3
32. Molton I.R., Brenda L.Stoelb, Mak P. Jensen, et al. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in spinal cord injury: Replication and cross-validation. *J Rehabil Res Devel.* 2009;46(1):31–42. doi: 10.1682/jrrd.2008.03.0044
33. Farah Cherif, Hela G. Zouari, Wissal Cherif, et al. Depression Prevalence in Neuropathic Pain and Its Impact on the Quality of Life. *Pain res.manag.* 2020;10:1–8. doi: 10.1155/2020/7408508
34. Kroenke K., Bair M.J., Damush T.M., et al. Optimized Antidepressant Therapy and Pain Self-management in Primary Care Patients With Depression and Musculoskeletal Pain: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009;301(20):2099–2110. doi: 10.1001/jama.2009.723
35. Radat F, Margot-Duclos A, Attal N. Psychiatric comorbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicenter cohort study. *Eur J Pain*. 2013;17:1547–1557. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00334.x
36. Ovsyannikov V.G., Boychenko A.E., Alekseev V.V., et al. Antinociceptive system. *Medical Bulletin of the South of Russia.* 2013;2:46–54. (in Russian)
37. Stahl S. M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. Cambridge: University Press; 2008. 1058 p.
38. Rebrov B.A., Blaginina I.I., Rebrova O.A. On the relationship between chronic pain syndrome and anxiety-depressive disorders in patients with a therapeutic profile. *Pain, joints, spine.* 2011;2:83–87. (in Russian)
39. Tabeeva GR. Comorbidity of chronic pain and depression in neurological patients. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2013;(3):4–12. (in Russian)
40. Kim YK, Na KS, Shin KH, et al. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(5):1044–1053. doi: 10.1016%2Fj.pnpbp.2007.03.004
41. Clinical protocol. Pharmacotherapy of the main pathological symptoms (syndromes) in the provision of palliative medical care to patients (adult population) in inpatient, outpatient settings and at home. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. September 7, 2022, No. 96. (in Russian)
42. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(10):1557–1567. doi: 10.1017/S1461145714000546
43. Adamo D., Calabria E., Coppola N., et al. Vortioxetine as a new frontier in the treatment of chronic neuropathic pain: a review and update. *Therapeutic advances in psychopharmacology.* 2021;11:1–19. doi: 10.1177/20451253211034320
44. Folch Ibáñez, J., Vargas Domingo M., Coma Alemany J., et al. Effectiveness of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder Associated with Chronic Pain: An Observational Study in a Spanish Population. *Pain and therapy.* 2024.13(3):621–635. doi: 10.1007/s40122-024-00597-3

45. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. National Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. Published: 27 July 2017. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/qs155 (accessed 4 November 2024).
46. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711- 2019-2S-7-16. (in Russian)
47. Williams A.C., Eccleston C., Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;14;11(11):7–407. doi: 10.1002/14651858.CD007407.pub3
48. Gandy M., Sharon T.Y. Pang, Amelia J. Scott, et al. Internet-delivered cognitive and behavioural based interventions for adults with chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PAIN*. 2022;163(10):e1041–e1053. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002606
49. Lin J., Klatt L., McCracken, Lance M., et al. Psychological flexibility mediates the effect of an online-based acceptance and commitment therapy for chronic pain: an investigation of change processes. *PAIN*. 2018;159(4):663–672. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001134
50. Hilton L., Hempel S., Ewing B.A., et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2017;51(2):199–213. doi: 10.1007/s12160-016-9844-2
51. Mardon Amelia K., Chalmers K. Jane, Heathcote C. Lauren, et al. "I wish I knew then what I know now" – pain science education concepts important for female persistent pelvic pain: a reflexive thematic analysis. *PAIN*. 2024;165(9):1990–2001. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003205
52. Burns John W., Gerhart J., Van Dyke B.P., et al. Examination of mechanism effects in cognitive behavioral therapy and pain education: analyses of weekly assessments. *PAIN*. 2021;162(9):2446–2455. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002237
53. Fukui T, Williams W, Tan G, Jensen MP. Combining hypnosis and biofeedback to enhance chronic pain management. *Australian J Clin Hypnother Hypnosis*. 2020;41(1):3–15.

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.046
УДК 616.281-008.55

Марьенко И.П.[1]✉, Поддубный А.А.[2], Брант Е.В.[1], Клебан А.В.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
[2] Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь

Иммуноопосредованные кохлеовестибулярные нарушения: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция статьи, обзор литературы – Марьенко И.П.; проведение исследования, интерпретация данных – Поддубный А.А.; проведение исследования, интерпретация данных – Брант Е.В.; редактирование – Клебан А.В.
Информированное согласие: пациент подписал информированное согласие на анонимное опубликование своих данных в медицинском издании.

Подана: 08.03.2025
Принята: 30.05.2025
Контакты: iramaryenko@gmail.com

Резюме

Введение. Головокружение и нарушение слуха – распространенные жалобы при обращении пациентов за помощью к врачам-специалистам. Аутоиммунное заболевание внутреннего уха (АИЗВУ) – состояние двусторонней сенсоневральной потери слуха, вызванное «неконтролируемой» реакцией иммунной системы. Вестибулярные нарушения в большинстве случаев присутствуют в клинической картине АИЗВУ. Диагностика и лечение пациентов с АИЗВУ – сложная задача.
Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента с рецидивирующим прогрессирующим снижением слуха и вестибулопатией на фоне болезни Крона с оценкой данных нейровизуализации, лабораторных исследований, тональной пороговой аудиометрии и вестибулометрии.
Результаты. У пациента были выявлены критерии АИЗВУ: несимметричное двустороннее снижение слуха, наличие системного аутоиммунного заболевания (болезнь Крона в стадии клинической и эндоскопической активности, выявление фекального кальпротектина 252 мкг/г (норма до 50 мкг/г) – маркер активности болезни Крона), двухсторонней вестибулопатии, восстановление слуха на фоне патогенетической терапии <80%.
Заключение. Диагностика и лечение кохлеовестибулярных симптомов АИЗВУ требует тесного сотрудничества отоларингологов, неврологов, ревматологов и других специалистов, использования современных методов диагностики для сохранения функции органа слуха и равновесия.
Ключевые слова: аутоиммунное заболевание внутреннего уха, нейросенсорная тугоухость, вестибулопатия, снижение слуха, головокружение

Maryenko I.[1]✉, Poddubnyy A.[2], Brant E.[1], Kleban H.[1]
[1] Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
[2] Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

Immune-Mediated Cochleovestibular Disorders: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: article concept, literature review – Maryenko I.; research, data interpretation – Poddubnyy A.; research, data interpretation – Brant E.; editing – Kleban H.
Informed consent: the patient signed informed consent for anonymous publication of his data in a medical journal.

Submitted: 08.03.2025
Accepted: 30.05.2025
Contacts: iramaryenko@gmail.com

Abstract

Introduction. Vertigo and hearing loss are common complaints when patients are seeking assistance from medical specialists. The autoimmune disease of the inner ear is a condition of bilateral sensorineural hearing loss caused by an "uncontrolled" immune system reaction. Vestibular disorders are in most cases present in the clinical picture of autoimmune disease of the inner ear. Diagnosing and treating patients with autoimmune disease of the inner ear is a difficult task.
Materials and methods. A clinical case of a patient with recurrent progressive hearing loss and vestibulopathy on the background of Crohn's disease is presented with evaluation of neuroimaging data, laboratory tests, tonal threshold audiometry and vestibulometry.
Results. The patient had the following criteria of autoimmune disease of the inner ear identified: asymmetric bilateral hearing loss, the presence of systemic autoimmune disease (Crohn's disease in the stage of clinical and endoscopic activity, detection of fecal calprotectin 252 mcg/g (norm up to 50 mcg/g) (marker of Crohn's disease activity), detection of bilateral vestibulopathy, and hearing restoration on the background of pathogenetic therapy <80%.
Conclusion. Diagnosing and treating cochlea-vestibular symptoms of autoimmune disease of the inner ear requires close cooperation between otolaryngologists, neurologists, rheumatologists and other specialists, as well as using modern diagnostic methods for autoimmune diseases to preserve hearing organ function and balance.
Keywords: autoimmune disease of the inner ear, sensorineural hearing loss, vestibulopathy, hearing loss, dizziness

■ ВВЕДЕНИЕ

Головокружение – распространенная жалоба при обращении пациентов за помощью к врачам-специалистам. Нарушения слуха, по данным многочисленных клинико-эпидемиологических исследований, встречаются у 6–8% населения земного шара. При этом 68–80% нарушений слуха составляет нейросенсорная тугоухость (НСТ) [1]. Головокружение может быть симптомом многих соматических, неврологических и психических заболеваний и заболеваний лор-органов.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Выраженность клинической симптоматики при приступе головокружения, большое количество заболеваний, вызывающих головокружение и снижение слуха, создают значительные трудности в диагностике и лечении пациентов [2]. Частота головокружения и снижения слуха составляет в разных возрастных группах от 30 до 80%. В МКБ-10 представлен ряд заболеваний, которые в симптомокомплексе включают данные нарушения [3]:

- H81 Нарушения вестибулярной функции:
  - H81.0 Болезнь Меньера;
  - H81.1 Доброкачественное пароксизмальное головокружение;
  - H81.2 Вестибулярный нейронит;
  - H81.3 Другие периферические головокружения (синдром Лермуайе, другое отогенное головокружение);
  - H81.4 Головокружение центрального происхождения (центральный позиционный нистагм);
  - H81.8 Другие нарушения вестибулярной функции;
  - H81.9 Нарушение вестибулярной функции неуточненное;
- H83.0 Лабиринтит;
- H83.1 Лабиринтная фистула;
- H83.2 Лабиринтная дисфункция;
- S13.4 Растяжение и перенапряжение связочного аппарата шейного отдела позвоночника («хлыстовая» травма);
- S15.1 Травма позвоночной артерии;
- M47.0 Синдром позвоночной артерии при спондилезе;
- M53.0 Шейно-черепной синдром (задне-шейный симпатический синдром);
- G45.0 Синдром вертебробазилярной артериальной системы;
- G45.8 Другие транзиторные церебральные ишемические атаки и связанные с ними синдромы.

Этиологическое распределение головокружения в неврологическом амбулаторном стационаре по критериям международной классификации вестибулярных расстройств представлено в одноцентровом исследовании за период 2019–2020 гг. (638 пациентов) и демонстрирует следующие причины заболевания [4]: 56,4% всех вестибулярных нарушений составляют периферические вестибулярные расстройства. Из них:

- 3,6% – вестибулярный нейронит;
- 2,5% – вероятная лабиринтная апоплексия;
- 21,4% – односторонняя вестибулопатия неизвестной этиологии;
- 59,7% – доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение;
- 4,7% – вероятное аутоиммунное заболевание внутреннего уха;
- 1,9% –другие периферические вестибулярные расстройства;
- 2,8% – болезнь Меньера;
- 1,4% – вестибулярная пароксизмия;
- 1,9% – двусторонняя вестибулопатия.

Исследования последних десятилетий показали, что наряду с бактериальной, вирусной, сосудистой и другими причинами возникновения кохлеовестибулярных нарушений выявляется большое количество случаев идиопатической формы заболеваний. В 1979 г. на основании клинико-диагностического обследования и попыток

лечения 18 пациентов B. McCabe описал новый клинический симптомокомплекс, названный им «аутоиммунной сенсоневральной потерей слуха». Одной из ключевых особенностей заболевания являлся быстрый положительный эффект иммуносупрессивной терапии (дексаметазон, циклофосфамид) на восстановление слуха [5]. Идиопатическая потеря слуха, по имеющимся данным, может быть отнесена к аутоиммунным заболеваниям внутреннего уха (АИЗВУ) – аутоиммунная кохлеопатия [6]. В настоящее время АИЗВУ привлекает все большее внимание исследователей и практических врачей, т. к. это заболевание является одной из немногих потенциально излечимых форм НСТ и вестибулопатии [6].

Интерес к данной проблеме нашел свое отражение и в МКБ-11, в которой значительно расширился список заболеваний внутреннего уха, сопровождающихся кохлеовестибулярными нарушениями. Так, в МКБ-11 выделены и АИЗВУ под шифром AB31.5 [7].

Предполагаемая годовая заболеваемость АИЗВУ составляет <5 случаев на 100 000, а предполагаемая распространенность – около 15 на 100 000 [1, 4].

Аутоиммунные заболевания представляют собой группу клинических расстройств, вызванных активацией клеточного или гуморального иммунитета или обоих без наличия какой-либо инфекции или любого другого возбудителя. Поражение внутреннего уха может быть обусловлено системным аутоиммунным заболеванием или первичным поражением внутреннего уха (аутоиммунная кохлеопатия) – состоянием, при котором иммунная система атакует в первую очередь внутреннее ухо [20]. АИЗВУ (аутоиммунная болезнь внутреннего уха, иммуноопосредованное заболевание внутреннего уха) определяется как состояние двусторонней сенсоневральной потери слуха, вызванное «неконтролируемой» реакцией иммунной системы. Клиническое проявление АИЗВУ – прогрессирующий двусторонний и асимметричный характер НСТ, которая обычно уменьшается при стероидной и иммуносупрессивной терапии. Развертывание клинической картины АИЗВУ составляет от 3 до 90 дней. Кохлеарные симптомы могут быть связаны с вестибулярными расстройствами, и в 15–30% случаев АИЗВУ возникает на фоне системного аутоиммунного заболевания [4].

АИЗВУ часто бывает двусторонним и асимметричным у пациентов с аудиовестибулярными симптомами, вызванными системным аутоиммунным заболеванием. Распространенность АИЗВУ полностью неизвестна, т. к. отсутствуют объективные диагностические критерии, а также из-за недостаточной информированности врачей. Тем не менее АИЗВУ встречается реже, чем внезапная глухота, с частотой 1 случай на 5000–10 000 человек в год. АИЗВУ наблюдается чаще у женщин, обычно манифестирует в возрасте 20–50 лет и редко встречается в детском возрасте. Приблизительно 50% пациентов с диагностированным АИЗВУ имеют те или иные проявления синдрома Меньера [8–10].

Патогенез АИЗВУ

В настоящее время предложено несколько теорий развития АИЗВУ. Теория случайного повреждения: повреждение внутреннего уха вызывает высвобождение цитокинов, которые отсроченно провоцируют развитие дополнительного иммунного ответа. Данная теория может объяснить цикл обострение/ремиссия у таких заболеваний, как, например, болезнь Меньера [11].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Теория молекулярной мимикрии: антитела или мигрирующие Т-клетки вызывают внезапное повреждение внутреннего уха, т. к. антигены уха схожи с потенциально патогенными для организма субстанциями, вирусами или бактериями. В настоящее время данная теория наиболее популярна [12].

Теория нарушения толерантности: ухо, как и глаз, возможно, является только частично иммунопривилегированным локусом. Организм может не знать обо всех антигенах внутреннего уха, и при их высвобождении (после оперативного вмешательства или перенесенной инфекции) иммунная система реагирует на них как на чужеродный антиген.

Генетическая теория: формирование иммунного ответа может быть ассоциировано с повышенной восприимчивостью к обычным заболеваниям органа слуха, таким как болезнь Меньера, при которой до 1/3 случаев клинически связаны с иммунологическими причинами и отличаются позитивным ответом на терапию глюкокортикостероидами (ГКС). К косвенным доказательствам генетической теории развития АИЗВУ относятся семейный анамнез аутоиммунных заболеваний, сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, болезнь Бехчета, гранулематоз с полиангиитом, рецидивирующий полихондрит и др.), частое выявление определенных аллелей главного комплекса гистосовместимости (DR4-, cw7+, cw4+, B35), повышенные титры IgG антител и клинический ответ на иммуносупрессивную терапию [13].

Диагностика АИЗВУ

Своевременное установление диагноза и назначение адекватной терапии определяют слуховой прогноз у пациентов с АИЗВУ. Выявление аутоантител обычно является первым шагом в определении аутоиммунной природы АИЗВУ (антитела к коллагену 2-го типа, эндотелиальным клеткам, сульфаглюкоронозил гликолипидам, основному периферическому миелиновому протеину, аутоантитела к специфическим кохлеарным антигенам и др.). Однако специфических антител, отражающих активность АИЗВУ, в настоящее время не выделено. Невозможность проведения биопсии тканей внутреннего уха осложняет диагностику АИЗВУ. Таким образом, в настоящее время диагностика АИЗВУ строится преимущественно на основании особенностей клинической картины, признаках прогрессирующей НСТ при повторном выполнении аудиометрии и ответе на иммуномодулирующие препараты, такие как ГКС.

Диагностические критерии АИЗВУ [14]
Diagnostic criteria of autoimmune disease of the inner ear [14]

Большие критерии АИЗВУ	Двухстороннее снижение слуха Наличие системного аутоиммунного заболевания АНФ >1:80 Снижение концентрации нативных Т-лимфоцитов CD4CD45 RA Восстановление слуха на фоне патогенетической терапии ≥80%
Малые критерии АИЗВУ	Одностороннее снижение слуха Молодой или средний возраст дебюта заболевания Женский пол Восстановление слуха <80%

Предложены также критерии возможного АИЗВУ:

- Задокументированная прогрессирующая НСТ.
- Возможные колебания порога слуха (сдвиг порога на 15 дБ HL на одной частоте, или на 10 дБ HL на двух смежных частотах, или значительное изменение вербальной различимости).
- Реакция на лечение ГКС.
- Другие причины НСТ исключены [15].

Вестибулярные нарушения при АИЗВУ разнообразны и могут быть представлены острой двусторонней вестибулопатией, острой односторонней вестибулопатией (острый приступ вращательного головокружения, сопровождающийся шумом в ухе и снижением слуха, длительность до 72 часов).

Двусторонняя вестибулопатия – основная причина хронического вестибулярного синдрома у пациентов с АИЗВУ. Двусторонняя вестибулопатия характеризуется осциллопсией и неустойчивостью, падениями, уменьшающимися в покое, например, в положении сидя или лежа. Установлено, что двусторонняя вестибулопатия сопровождается уменьшением объема гиппокампа в среднем на 16,9%, что коррелирует с нарушением пространственной ориентации и навигации пациентов [16]. При вестибулярном тестировании выявляется вестибулярная гипо- или арефлексия (по данным калорического теста и видеоимпульсного теста).

Лечение АИЗВУ

При АИЗВУ «терапевтическое окно» может быть расширено до ≥3–6 месяцев в отличие от НСТ вирусной или сосудистой этиологии, когда ожидать восстановление слуха можно только в острый период – до 2 недель от начала заболевания. Таким образом, лечение АИЗВУ должно проводиться независимо от сроков давности возникновения заболевания. ГКС являются препаратами выбора в терапии АИЗВУ. В лечении используются системные ГКС, однако их использование показало разную реакцию при вторичном и первичном АИЗВУ. Для инициации лечения ГКС используется дозировка 1 мг/кг в сутки преднизолона или 6-метилпреднизолона в течение 1 месяца до достижения стабильной аудиограммы со снижением дозы в течение следующих 8 недель до 10–20 мг/сут [21].

При тяжелой потере слуха (более 70 дБ) проводится пульс-терапия: метилпреднизолон 500 мг № 3 с переходом на пероральный прием.

У ряда пациентов улучшение слуха отмечается лишь к 4-й неделе с момента начала терапии. Использование ГКС интратимпанально может быть оптимальным методом терапии ввиду минимальной инвазивности, целенаправленного действия препарата на пораженное ухо и уменьшения системных побочных эффектов ГКС.

При высокой активности АИЗВУ назначают и другие иммуносупрессанты. Наиболее часто применяется метотрексат в дозе 7,5 мг в неделю. После достижения ответа прием продолжают перорально в дозе 15 мг в неделю на срок до 12 месяцев.

Циклофосфан назначается перорально в дозе 1–2 мг/кг в сутки в течение 4–6 недель. При приеме необходим тщательный контроль лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови. Применение циклофосфана ограничено из-за риска возникновения побочных эффектов.

Примерно у 50% пациентов с АИЗВУ наблюдается улучшение или стабилизация показателей слуха на фоне плазмафереза.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Анти-В-клеточная терапия: в нескольких исследованиях было продемонстрировано успешное использование ритуксимаба у пациентов с АИЗВУ. Рекомендованный режим дозирования – 1000 мг внутривенно капельно с последующим повторным введением 1000 мг через 2 недели [17–19].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 36 лет, поступил в отделение неврологии РНПЦ неврологии и нейрохирургии в июне 2022 года с жалобами на прогрессирующее снижение слуха с двух сторон, шаткость и неустойчивость при ходьбе.

В анамнезе жизни: болезнь Крона, тонко-толстокишечное поражение.

Анамнез заболевания: в декабре 2021 года выполнена вакцинация от COVID-19, через 3 недели после которой развились острое системное головокружение, неоднократная рвота, нарушение равновесия длительностью до 2 суток. Через 5 дней после приступа головокружения пациент отметил интенсивный шум и выраженное снижение слуха на правое ухо. Находился на стационарном лечении в оториноларингологическом отделении (Республика Польша) с диагнозом: острая нейросенсорная тугоухость справа 3-й степени, слева слух в норме. Периферический вестибулярный синдром. В остром периоде получал системные ГКС: дексаметазон по схеме 16–16–12–8–8–4–4 мг. На фоне проводимой терапии слух не восстановился, однако отмечал некоторое его улучшение, уменьшился шум, нарушение равновесия регрессировало.

В марте 2022 года повторно остро возник приступ вращательного головокружения со рвотой. В течение 1-х суток значительно снизился слух справа, появилось снижение слуха слева, усилился шум. По этому поводу находился на стационарном лечении в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) с контрастированием очагов накопления контраста не выявлено, выявлено утолщение слизистой оболочки основных пазух. Обнаружены ANCA-АТ: АТ к протеиназе-3 – 39,48 (норма менее 20). Исследование ликвора: белок – 1,2 г/л, цитоз – 10×10^6/л, лимфоцитарный. Вирус Эпштейна – Барр, боррелиоз, ВПГ – не выявлены, онкомаркеры – не выявлены.

Пациенту был установлен диагноз: поствакцинальный системный ANCA-ассоциированный васкулит. Серопозитивный по протеиназе-3 с поражением верхних дыхательных путей, нейросенсорной тугоухостью (острой слева 3-й степени, хронической справа 4-й степени), хронический гиперпластический синусит. Болезнь Крона, тонко-толстокишечное поражение, умеренная клиническая и эндоскопическая активность, эрозивная гастроэзофагеальная болезнь.

Проведено лечение: пульс-терапия ГКС 5000 мг/курс – без эффекта. Октагам 30 г/сутки 5 дней. При контрольной тональной пороговой аудиометрии (ТПА) выявлено улучшение состояния слуха на 10% слева, справа слух без динамики, уменьшился шум, системное головокружение регрессировало. Пациент был выписан на амбулаторный этап лечения.

В РНПЦ неврологии и нейрохирургии пациент поступил в июне 2022 года с усилением шума слева и более значимым снижением слуха с 2 сторон в течение последних 7 дней до поступления в стационар, системного головокружения не указывает, отмечает шаткость при ходьбе.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Проведены исследования: МРТ ГМ в динамике – признаков накопления контраста нет. Фекальный кальпротектин 252 мкг/г (норма до 50 мкг/г) – маркер активности болезни Крона. Исследование ликвора: белок – 0,8 г/л, цитоз 7×10^6/л, лимфоцитарный.

Вестибулометрия: спонтанного нистагма нет, при калорическом тесте выявляется двусторонняя арефлексия. В неврологическом статусе – умеренная вестибулярная атаксия при ходьбе. ТПА – признаки нейросенсорной тугоухости слева 3-й степени, справа – 4-й степени.

Таким образом, у пациента выявлялись следующие критерии АИЗВУ: несимметричное двустороннее снижение слуха, наличие системного аутоиммунного заболевания (болезнь Крона в стадии клинической и эндоскопической активности, выявление фекального кальпротектина 252 (норма до 50), выявление ANCA-антител: антитела к протеиназе – 39,48 (норма менее 20), выявление двусторонней вестибулопатии, восстановление слуха на фоне патогенетической терапии <80%.

Вакцинация послужила триггером развития аутоиммунного процесса с поражением структур внутреннего уха.

Диагноз: АИЗВУ, двусторонний процесс, рецидивирующее течение, обострение с двусторонней нейросенсорной тугоухостью (3-й степени слева, 4-й степени справа), двусторонней вестибулопатией, умеренной вестибулярной атаксией, ассоциированное с болезнью Крона, тонко-толстокишечное поражение, умеренная клиническая и эндоскопическая активность.

Проводилось лечение: плазмаферез № 3, после которого пациент отметил субъективное улучшение. Далее проводилась поддерживающая терапия ГКС: преднизолон 60 мг в сутки внутрь 3 недели с последующим снижением дозы на 5 мг в неделю, нейрометаболическая терапия, вестибулярная реабилитация. При динамическом наблюдении у пациента сохраняется НСТ установленной степени, вестибулярной атаксии и осциллопсии нет. В 2024 году пациенту произведено слухопротезирование.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай пациента с АИЗВУ представляет несомненный клинический и научный интерес для неврологов и оториноларингологов.

Состояний, вызывающих двустороннюю НСТ и вестибулопатию, очень мало, и АИЗВУ является одним из них. АИЗВУ – редкое заболевание, требующее расширенного дифференциального диагноза. В остром периоде заболевания АИЗВУ необходимо дифференцировать с приступом головокружения при остром нарушении мозгового кровообращения, болезнью Меньера, рассеянным склерозом. Особое внимание следует уделять времени начала, темпу нарастания и регресса НСТ, чтобы отличить АИЗВУ от внезапной НСТ (характеризуется внезапным началом в течение 3 дней или менее), а также от возрастной НСТ (пресбиакузис с обычно прогрессирующим поздним началом).

Исследование ликвора – один из самых достоверных методов лабораторной диагностики воспалительных и аутоиммунных заболеваний нервной системы, однако в представленном клиническом примере поражения центральной нервной системы по данным неврологического статуса, результатам нейровизуализации не было установлено. Тем не менее у пациента в период нарастания слуховых и вестибулярных симптомов неоднократно выявлялась белково-клеточная диссоциация,

что позволило установить аутоиммунный характер нарушений и определить тактику лечения. Описанные изменения ликвора при АИЗВУ ранее в литературе не представлены.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение кохлеовестибулярных симптомов АИЗВУ требует тесного сотрудничества отоларингологов, неврологов, ревматологов и других специалистов, использования современных методов диагностики аутоиммунных заболеваний для сохранения функции конечного органа слуха и равновесия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ciorba A., Corazzi V., Bianchini C., et al. Autoimmune inner ear disease (AIED): A diagnostic challenge. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418808680. doi: 10.1177/2058738418808680
2. Neuhauser H.K. Epidemiology of vestibular vertigo. *Neurology*. 2005;65:898–904.
3. *ICD-10 classes / H60-H95. Diseases of the ear and mastoid process (H60-H95).* Available at: https://mkb-10.com/index.php?pid=7001
4. Xing Y., Si L., Zhang W., et al. Etiologic distribution of dizziness/vertigo in a neurological outpatient clinic according to the criteria of the international classification of vestibular disorders: a single-center study. *J Neurol*. 2024;271(5):2446–2457. doi: 10.1007/s00415-023-12166-3
5. McCabe B.F. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88:585–589.
6. Gloddek B. Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease. *Acta Oto-Laryngologica. Supplement*. 2002;548:10–14.
7. *ICD-11. Diseases of the inner ear.* Available at: https://icd11.ru/zabolevaniya-vnutrennego-uha-mkb11/
8. Baek M.J., Park H.M., Johnson J.M., et al. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol*. 2006;177(6):4203–4210.
9. Lobo D.R., García-Berrocal J.R., Ramírez-Camacho R. New prospects in the diagnosis and treatment of immune-mediated inner ear disease. *World Journal of Methodology*. 2014;4(2):91–98. doi: 10.5662/wjm.v4.i2.91
10. Shah S., Chidarala S., Jeong S., et al. Secondary autoimmune immune ear disease (AIED): a systematic review and meta-analysis on vestibular manifestations of systemic autoimmune and inflammatory disorders. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2747–2759. doi: 10.1007/s10067-023-06674-w
11. Vambutas A., Pathak S. AAO: Autoimmune and autoinflammatory (disease) in otology: What is new in immune-mediated hearing loss. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2016;1(5):110–115.
12. Mijovic T., Zeitouni A., Colmegna I. Autoimmune sensorineural hearing loss: The otology-rheumatology interface. *Rheumatology*. 2013;52(5): 780–789.
13. Baek M.J., Park H.M., Johnson J.M. et al. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol*. 2006;177(6):4203–4210.
14. Lobo D., López F.G., García-Berrocal J.R., et al. Diagnostic tests for immunomediated hearing loss: a systematic review. *J Laryngol Otol*. 2008;122:564–573.
15. Ciorba A., Corazzi V., Bianchini C., et al. Autoimmune inner ear disease (AIED): A diagnostic challenge. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418808680. doi: 10.1177/2058738418808680
16. Lucieer F.M.P., Van Hecke R., van Stiphout L. et al. Bilateral vestibulopathy: beyond imbalance and oscillopsia. *J Neurol*. 2020;267:241–55. doi: 10.1007/s00415-020-10243-5
17. Orsoni J.G., Laganà B., Rubino P. et al. Rituximab ameliorated severe hearing loss in Cogan's syndrome: a case report. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:18.
18. Sichkareva T. *Plasmapheresis in the complex treatment of sensorineural hearing loss* (PhD Thesis), Moscow, 2010;130 p. (in Russian)
19. Harris J.P., Weisman M.H., Derebery J.M. et al. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1875–1883. doi: 10.1001//jama.290.14.1875
20. Sreenivas V., Rosemary Sen., Pratibha C.B., Chaithra B.G., Balasubramanya A.M., Nagapoornima M. A Retrospective Study of Clinical Profile of Patients with Autoimmune Inner Ear Disease. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;76(1):633–638. doi: 10.1007/s12070-023-04231-0
21. Ralli M., D'Aguanno V., Di Stadio A., De Virgilio A., Croce A., Longo L. et al. Audiovestibular symptoms in systemic autoimmune diseases. *J Immunol Res*. 2018. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2018/5798103

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.047

Яковлев А.Н.[1], Шалькевич Л.В.[2], Чернуха Т.Н.[3], Сташков А.К.[1,4]✉, Хорликова О.А.[4]
[1] Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями, Минск, Беларусь
[2] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
[3] Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
[4] 3-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Ботулинотерапия опистотонуса в детском возрасте: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция статьи, редактирование – Яковлев А.Н., Шалькевич Л.В., Чернуха Т.Н.; обработка, анализ результатов, написание текста, обзор публикаций по теме статьи – Сташков А.К.; участие в лечении пациента – Яковлев А.Н., Сташков А.К., Хорликова О.А.
Информированное согласие: получено письменное согласие законных представителей на обработку персональных данных с последующим опубликованием в медицинском издании.

Подана: 30.02.2025
Принята: 02.06.2025
Контакты: artqwe_stash@mail.ru

Резюме

Опистотонус представляет собой патологическую позу, характеризующуюся вынужденным осевым выгибанием мышц туловища, шеи (ретроколлис) и дистонической установкой конечностей вследствие непроизвольного сокращения мышц-разгибателей. Данное экстремальное состояние в большинстве случаев возникает внезапно, бывает пароксизмальным, длительным, может иметь ремиттирующий характер. Мы выделяем следующие разновидности опистотонуса в зависимости от этиологического фактора: инфекционный, вследствие отравления, повышенного внутричерепного давления, нарушения метаболизма, онтогенеза, в составе нейродегенеративного синдрома, а также по ряду иных причин. В статье приводится опыт терапии ботулиническим токсином типа А дистонического шторма у ребенка с опистотонусом. Проведенная ботулинотерапия в раннем постинъекционном периоде привела к оптимизации мышечного тонуса мышц-мишеней: musculus splenius capitis и musculus semispinalis cervicis, musculus paraspinalis с обеих сторон; незначительной коррекции вынужденного положения головы и тела, снижению выраженности болевого синдрома. Таким образом, ботулинотерапия при опистотонусе может использоваться для повышения качества жизни пациентов, профилактики соединительнотканного перерождения вовлеченных в патологический процесс мышц, предотвращения осложнений (в частности, дистонического шторма).
Ключевые слова: опистотонус, болевой синдром, педиатрия, ботулинотерапия, лечение

Yakovlev A.[1], Shalkevich L.[2], Charnukha T.[3], Stashkov A.[1,4]✉, Khorlikova O.[4]
[1] Minsk City Center for Medical Rehabilitation of Children with Psychoneurological Diseases, Minsk, Belarus
[2] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
[3] Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
[4] 3rd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Botulinotherapy of Opisthotonus in Children: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: article concept, editing – Yakovlev A., Shalkevich L., Charnukha T.; processing, results analyzing, text writing, reviewed the publications related to the topic of the article – Stashkov A.; taking part in the patient's treatment – Yakovlev A., Stashkov A., Khorlikova O.
Informed consent: legal representatives gave a written consent for personal data processing with subsequent publication in a medical journal.

Submitted: 30.02.2025
Accepted: 02.06.2025
Contacts: artqwe_stash@mail.ru

Abstract

Opisthotonus is a pathological posture characterized by forced axial flexion of the trunk, neck muscles (retrocollis) and dystonic positioning of the limbs because of involuntary contraction of the extensor muscles. This extreme condition in most cases occurs suddenly, can be paroxysmal, prolonged or have a remitting character. We distinguish the following varieties of opisthotonus depending on the etiologic factor: infectious, because of poisoning, increased intracranial pressure, metabolic disorders, ontogenesis, as part of neurodegenerative syndrome and other causes. The article presents the experience of dystonic storm therapy with botulinum toxin type A in a child with opisthotonus. The performed botulinum therapy in the early postinjection period led to optimizing muscle tone of the target muscles: musculus splenius capitis and musculus semispinalis cervicis, and musculus paraspinalis on both sides, to a slight correction of the forced position of the head and body, and to a reduction of the pain syndrome severity. Thus, botulinum therapy in opisthotonus can be used for improving the quality of life of patients, preventing connective tissue degeneration of the muscles involved in the pathologic process, allowing to avoid complications (in particular, dystonic storm).
Keywords: opisthotonus, pain syndrome, pediatrics, botulinotherapy, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в педиатрии особое внимание уделяется терапии экстремальных состояний. Правильные клинико-диагностические решения напрямую влияют на прогноз выздоровления или качества жизни детей. Одним из таких экстремальных состояний является опистотонус.

Опистотонус представляет собой патологическую позу, характеризующуюся вынужденным осевым выгибанием мышц туловища, шеи (ретроколлис) и дистонической

Основные этиологические нозологические единицы в педиатрической практике, для которых характерен опистотонус
Main etiologic nosologic units in pediatric practice, characterized by opisthotonus

Этиологический фактор	Основные нозологии
Инфекционный	Менингит, энцефалит, столбняк, бешенство, церебральная малярия, нейросифилис
Отравление	Стрихнин, фенциклидин и другие препараты, включая фенотиазины, лидокаин, метоксфенидин, передозировка адренергических бронходилататоров, пропофол
Нарушение метаболизма	Болезнь Краббе, гипербилирубинемия и ядерная желтуха, болезнь Гоше, дефицит аденилосукцинатлиазы, синдром отмены детского алкоголя, болезнь кленового сиропа, глутаровая ацидурия, синдром Леша – Нихена, дистонии, реагирующие на допа
Нарушение онтогенеза	Детский церебральный паралич
Повышенное внутричерепное давление	Внутричерепное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, гидроцефалия или объемное образование
Нейродегенеративные синдромы	Нейродегенеративные заболевания с накоплением железа в мозге, болезнь Вильсона, болезнь Паркинсона
Разное	Истерия; аноксическая травма; после утопления, остановки сердца, удушья или асфиксии при рождении; синдром ригидного человека; дефицит гормона роста; мальформация Денди – Уокера

установкой конечностей вследствие непроизвольного сокращения мышц-разгибателей. Данное экстремальное состояние в большинстве случаев возникает внезапно, бывает пароксизмальным, длительным или может иметь ремиттирующий характер. В клинической практике также встречается эмпростотонусная поза, при которой передние брюшные мышцы вовлекаются в патологический процесс больше, чем другие группы, что приводит к выгибанию тела вперед [1; 2, с. 390].

Опистотонус является клиническим симптомом значительного количества нозологий, что затрудняет сбор эпидемиологических данных. В связи с этим обстоятельством до сих пор нет всесторонних исследований на эту тему. Опистотонус может проявляться на любой стадии патологии и в некоторых случаях становится единственным симптомом, позволяющим поставить верный диагноз. Мы выделяем следующие разновидности опистотонуса в зависимости от этиологического фактора: инфекционный, вследствие отравления, повышенного внутричерепного давления, нарушения метаболизма, онтогенеза, в составе нейродегенеративного синдрома, а также по ряду иных причин. В таблице приведены основные заболевания, характерные для этиологического профиля [1; 2, с. 393; 3, с. 1327; 4, с. 2].

В основе патологической позы лежит одновременное сокращение групп мышц – агонистов и антагонистов совместно с диффузным повышением тонуса. Данное экстремальное состояние патогенетически обусловлено дисбалансом в работе возбуждающих и тормозящих проводящих путей, иннервирующих вовлеченные группы мышц. Также немаловажным аспектом в развитии патологического процесса является дисрегуляция секреции ингибирующих нейротрансмиттеров, таких как глицин и гамма-аминомасляная кислота, и, как следствие, неконтролируемая активность альфа- и гамма-мотонейронов [1; 3, с. 1326].

В большинстве случаев опистотонусу сопутствуют следующие нарушения: изменение качественно-количественных показателей сознания (вплоть до комы),

судорожный синдром, симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов (дисфагия, патологические зрачковые реакции), проявления со стороны автономной нервной системы (в частности, гипергидроз, лихорадка), тахикардия, сердечные аритмии, колебания артериального давления, респираторная дисфункция, рвота, болевой синдром, астения. В последующем у данной группы пациентов отмечается задержка общего развития с формированием вторичных контрактур и костных деформаций, развитие язв и пролежней [1].

Диагностический пул при опистотонусе включает в себя ряд обследований (как лабораторных, так и инструментальных), которые позволяют выяснить этиологический фактор и тем самым скорректировать терапию [1; 3, с. 1327].

Лабораторные методы исследования используются для оценки функционального состояния систем органов, вовлеченных в патологический процесс, а также определения метаболического профиля. При остром опистотонусе к рутинным лабораторным обследованиям присоединяются химико-токсикологические исследования. Также с лечебно-диагностической целью выполняется люмбальная пункция для исключения нейроинфекции.

Инструментальные методы исследования включают в себя ультразвуковое (УЗ), рентгенологическое (R) исследования, а также методы нейровизуализации: компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). УЗ- и R-исследования проводятся для исключения вторичных патологических изменений внутренних органов и костных структур. Методы нейровизуализации используются с целью выявления аномалий развития центральной нервной системы (ЦНС) и патологий, вызывающих повышение внутричерепного давления; при необходимости также для уточнения характера скелетных деформаций.

В некоторых случаях приглашаются узкие специалисты при подозрении на специфические этиологические факторы опистотонуса (психиатр, эндокринолог, онколог).

Терапия опистотонуса направлена в первую очередь на причину данного экстремального состояния. Мы выделяем следующие основные подходы к лечению [1; 2, с. 394; 4, с. 3]:

- этиологическая терапия: применение антибиотиков, активная вакцинация (например, при столбняке, бешенстве), заместительная терапия при нарушениях метаболизма (например, при болезни Гоше);
- патогенетическая терапия: глубокая стимуляция мозга при выраженной дистонии, интратекальный баклофен, ботулинотерапия;
- поддерживающая или симптоматическая терапия: инфузионная терапия (поддержание баланса жидкости, электролитов); вентиляционная, нутритивная поддержка, анальгетическая терапия (вплоть до применения наркотических анальгетиков), обеспечение покоя для снижения частоты дистонических атак [5, с. 378–379].

Все вышеперечисленные лечебные подходы направлены на выход из данного экстремального состояния, а при невозможности – на улучшение качества жизни и ухода за данным пулом пациентов (например, профилактика развития пролежней, контрактур, вторичных деформаций со стороны опорно-двигательной системы, восстановления двигательных паттернов).

Отдельным пунктом в терапии опистотонуса является предотвращение/облегчение дистонического шторма (дистонического статуса). Дистонический шторм – потенциально фатальное состояние, характеризующееся стойкой, прогрессирующей дистонией, сопровождаемой значительным увеличением мышечного тонуса. Пациенты начинают испытывать инсомнию, перестают спать; также отмечаются метаболические нарушения: лихорадка неинфекционного генеза, электролитный дисбаланс, повышение уровня креатинфосфокиназы до 1000 Ед/л и выше, наличие миоглобинурии. Без своевременной и релевантной коррекции дистонический статус может привести к полиорганной недостаточности и в конечном итоге к летальному исходу [1; 4, с. 2–3].

В данной работе представлен клинический случай по успешному купированию ремиттирующего дистонического статуса посредством ботулинической терапии.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим клинический случай использования ботулинического токсина типа А в лечении опистотонуса у ребенка вследствие нейродегенеративного заболевания. Необходимо отметить, что перед проведением данной терапии предварительно было получено информированное согласие на процедуру и письменное согласие законных представителей на обработку персональных данных.

Мальчик Х, 10 лет (пребывает в Доме ребенка для детей с органическим поражением центральной нервной системы). Ребенок от первой беременности, первых родов. Во время беременности (третий триместр) мать перенесла недифференцированную острую респираторную инфекцию (ОРИ). Роды в сроке 40 недель. Физиологические. Вес при рождении 3440 г. Оценку по шкале Апгар мать не уточняет, проводились реанимационные мероприятия. В последующем переведен на 4-й уровень оказания медицинской помощи в РНПЦ «Мать и дитя». Диагноз при выписке «церебральная ишемия. Судорожный синдром».

Ребенок с рождения рос с выраженной задержкой психомоторного развития. Амбулаторно находился под динамическим наблюдением врача-невролога, ортопеда, педиатра; отнесен к категории часто болеющих детей.

В возрасте 1 года выставлен диагноз «детский церебральный паралич, смешанная спастическо-дискинетическая форма. Симптоматическая эпилепсия с наличием умеренно выраженных миоклоний».

В возрасте 3,5 года был прооперирован: двусторонняя тенотомия по Ульзибату.

С момента рождения до 5 лет ребенок постоянно проходил лечение в реабилитационных центрах амбулаторного и стационарного типа в виде лечебной физкультуры, массажа, курсов нейрометаболических препаратов, продолжал получать антиконвульсантную терапию (вальпроевую кислоту).

С 5 лет мальчик находится в городском центре паллиативной медицинской помощи детям УЗ «Дом ребенка № 1 для детей с органическим поражением центральной нервной системы» в связи с невозможностью матери осуществлять релевантный уход (нарастание явлений опистотонуса). Оформлен во вторую группу паллиативной помощи.

В последующие 5 лет регулярно проходит лечение в УЗ «3-я городская детская клиническая больница» как по соматическому профилю (ОРИ, которые приводили к неоднократным бронхитам и пневмониям), так и по неврологическому (коррекция

антиконвульсантной терапии). За время нахождения в УЗ «3-я городская детская клиническая больница» ребенку были проведены следующие виды исследований:

- УЗИ сердца: систолическая функция миокарда не нарушена. Патологических потоков в полостях не зарегистрировано, клапаны в норме. МАРС: ООО. ДХЛЖ;
- УЗИ органов брюшной полости: паренхиматозные органы брюшной полости и почки без структурной патологии. Добавочная доля селезенки. Печеночно-диафрагмальная интерпозиция толстой кишки (синдром Хилаидити). Косвенные признаки нарушения моторной функции толстого кишечника;
- ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС 96 ударов в минуту. Нормальное положение ЭОС;
- ЭЭГ: признаки грубых диффузных изменений биоэлектрической активности ГМ. Ирритация мозговых структур;
- КТ ГМ: КТ-признаков геморрагического содержимого, данных за объемный процесс интракраниально не выявлено. Умеренная диффузная церебральная атрофия;
- МРТ ГМ: МР-картина резидуальных изменений в головном мозге на фоне умеренной церебральной атрофии.

Также ребенок был обследован рядом специалистов.

Врач-генетик: прогрессирующая мышечная дистония. Предложено полное секвенирование генома.

Врач-невролог: прогрессирующая мышечная дистония с генерализованными атаками, стойким тризмом жевательной мускулатуры, тортиколлисом и нарастающей деформацией костного скелета. Церебральная кахексия. Детский церебральный паралич: смешанная спастическо-дискинетическая форма, способность к передвижению – 5-й уровня GMFCS, мануальная способность обеих кистей – 5-й уровень MACS, способность к приему пищи – 5-й уровень EDACS, коммуникативная способность – 5-й уровень CFCS. Эпилепсия структурная с наличием билатеральных приступов с неуточненным дебютом (медикаментозная ремиссия).

Врач-ортопед: нейрогенный кифосколиоз, вторичная левосторонняя грудопоясничная деформация 4-й степени, декомпенсированная форма. Правосторонний спастический подвывих бедра, сгибательные контрактуры правого тазобедренного, коленного сустава, разгибательные – левого коленного и тазобедренного, двусторонняя ригидно-эквинополоварусная деформация стоп, сгибательно-пронаторная контрактура правого локтевого сустава, пронаторная контрактура левого предплечья, сгибательная контрактура обоих лучезапястных суставов. Состояние после двусторонней тенотомии по Ульзибату.

Врач-нейрохирург: состояние после костно-пластической ламинотомии L1 (single level approach), селективной дорзальной ризотомии.

Врач-педиатр: хроническая дыхательная недостаточность 3-й степени смешанного генеза. Анемия легкой степени тяжести смешанного генеза. Диффузный пневмофиброз.

Врач-эндокринолог: низкорослость смешанного генеза.

Врач-отоларинголог: носитель трахеостомической канюли.

Врач-офтальмолог: аллергический конъюнктивит обоих глаз в анамнезе.

Стоит отметить, что за 5-летний срок состояние пациента постепенно ухудшалось, ребенок переведен в первую группу паллиативной помощи. На основании результатов комплексного обследования можно сделать вывод, что опистотонус, вероятно,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

является следствием нейродегенеративного заболевания, что подтверждается выявленными клиническими и диагностическими признаками, характерными для данной группы прогрессирующих заболеваний.

На момент последней госпитализации у ребенка, со слов медицинского персонала УЗ «Дом ребенка № 1», отмечались дистонические атаки, сопровождающиеся беспокойством, тахикардией; постоянное страдальческое выражение лица (болевой синдром 4–5 баллов по шкале Вонга – Бекера), беспокоила инсомния, лихорадка неинфекционного генеза. По тяжести состояния госпитализирован в ОАР. За время нахождения в ОАР проводились неоднократные республиканские консилиумы с целью подбора плановой терапии по поводу дистонических атак: прием габапентина в дозе 10 мг/кг/сут – при этом эффективности не наблюдалось, титрование морфина – без существенного клинического эффекта.

В дальнейшем нами было принято решение о проведении однократной сессии локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А с целью снижения мышечного тонуса, уменьшения выраженности болевого синдрома и количества дистонических атак, увеличения объема пассивных движений и упрощения ортопедической коррекции, а также паллиативного ухода.

В результате как визуального, так и мануального функционального мышечного тестирования с учетом опыта M. Hull et al. [4, с. 5] были намечены мышцы-мишени: musculus splenius capitis и musculus semispinalis cervicis, musculus paraspinalis с обеих сторон. Ботулинотерапия проводилась под ультразвуковым контролем (рис. 1) препаратом Диспорт® в дозе 250 Ед. (из расчета 17,8 Ед/кг).

Рис. 1. Параспинальные мышцы, в которые выполнялись инъекции ботулинического токсина типа А у пациента Х (отмечены точками)
Fig. 1. Paraspinal muscles of patient X in which botulinum toxin type A injections were performed (marked with dots)

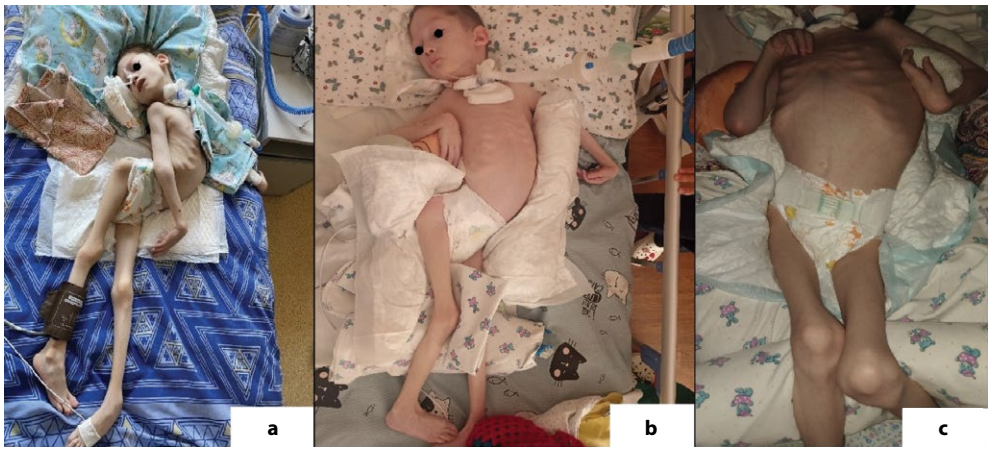


Рис. 2. Клинический эффект после проведения ботулинотерапии: незначительная коррекция вынужденного положения головы и тела ребенка (a – до проведения; b – после проведения локальных инъекций, на 14-й день; c – после проведения локальных инъекций, спустя 1 месяц)
Fig. 2. Clinical effect after botulinum therapy: partial correction of postural disorders (a – before local injections; b – after local injections, on day 14; c – after local injection, 1 month later)

При динамическом наблюдении в раннем постинъекционном периоде отмечалась положительная динамика:

1) оптимизирован тонус мышц-мишеней (мышечный тонус с обеих сторон стал ближе к физиологическому, медицинский персонал отметил упрощение ухода за ребенком);
2) незначительно скорректировано вынужденное положение головы посредством увеличения объема пассивных движений (рис. 2) за счет шейного отдела позвоночника, вынужденное положение тела посредством изменения угла изгиба позвоночника;
3) снижение выраженности болевого синдрома (с 4–5 до 2–3 баллов по FPS), а также прекращение дистонических атак на 10-е сутки после применения ботулинического токсина типа А (купирование дистонического шторма).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в схему комплексной терапии опистотонуса с явлениями дистонического статуса регулярных сессий локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А является оправданным для достижения следующих целей:

1) снижение тонуса мышц, вовлеченных в патологическую рефлекторно-тоническую цепь деформирующей мышечной дистонии;
2) снижение или купирование болевого синдрома (как острого, так и хронического);
3) повышение качества жизни пациентов за счет снижения болевого синдрома, облегчения ортопедической коррекции и паллиативного ухода, а также выполнения (при возможности) ведущей возрастной деятельности в пределах функционального класса;

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

4) профилактика соединительнотканного перерождения вовлеченных в патологический процесс мышц путем увеличения амплитуды движений, продолжительности физической активности и включения их в оптимальный паттерн двигательных актов;
5) профилактика и предотвращение осложнений опистотонуса, в частности дистонического шторма.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shahade A., De Jesus O. *Opisthotonus. The National Center for Biotechnology Information;* 2023 [updated 23 August 2023; accessed 15 April 2025]. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559170
2. Grosso S., Verrotti A., Messina M., et al. Management of status dystonicus in children. Cases report and review. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2012;16(4):390–5. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.12.007
3. Stamelou M., Lai. S.C., Aggarwal A., et al. Dystonic Opisthotonus: A "Red Flag" for Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Syndromes? *Movement Disorders.* 2013;28(10):1325–9. doi: 10.1002/mds.25490
4. Hull M., Parnes M., Jankovic J. Botulinum Neurotoxin Injections in Childhood Opisthotonus. *Toxins.* 2021;13(2):137. https://doi.org/10.3390/toxins13020137
5. Shalkevich L.V., Stashkov A.K., Yakovlev A.N. [Principles of the therapy of pain syndrome in children with orthopedoneurological complications of spastic forms of cerebral palsy]. *Sovremennye perinatalnye medicinskie tehnologii v reshenii problem demograficheskoj bezopasnosti [=Modern perinatal medical technologies in solving the problems of demographic security].* 2024;17:371–381. https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17 (In Russ.)

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.048
УДК 616.831-005-07-08

Шураева Е.Ю.[1]✉, Курман В.И.[2]
[1] Гомельская городская клиническая больница № 3, Гомель, Беларусь
[2] Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Особенности клинической картины при остром нарушении мозгового кровообращения в бассейне артерии Першерона: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Шураева Е.Ю. – сбор клинических данных по теме статьи, динамическое наблюдение за пациентом, обзор публикаций по теме статьи, обработка, написание текста статьи; Курман В.И. – концепция, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.
Информированное согласие: авторы получили подписанное информированное согласие пациента на опубликование его данных в медицинском издании.

Подана: 16.02.2025
Принята: 14.05.2025
Контакты: elena-shuraeva@mail.ru

Резюме

Артерия Першерона – это анатомический вариант строения сосудов головного мозга, при котором одна артерия, отходящая от проксимального отдела одной из задних мозговых артерий, кровоснабжает парамедиальные отделы таламусов и ростральную часть среднего мозга. Окклюзия артерии Першерона является причиной двусторонних инфарктов таламуса, иногда с вовлечением структур среднего мозга. Клиническая картина инфаркта головного мозга в бассейне артерии Першерона наиболее часто проявляется нарушением сознания, глазодвигательными расстройствами и нейропсихологическими проявлениями. В статье описан клинический случай острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне артерии Першерона. Трудности распознавания причины ишемического инсульта у пациентки были связаны с полиморфизмом психических расстройств, а также угнетением сознания. Приводятся клинические особенности заболевания, позволяющие в совокупности с использованием методов нейровизуализации (в том числе различных режимов магнитно-резонансной томографии) провести правильную и своевременную диагностику.
Ключевые слова: артерия Першерона, когнитивные нарушения, нарушения сознания, магнитно-резонансная томография, таламический инфаркт, клинический случай

Shurayeva E.[1]✉, Kurman V.[2]
[1] Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Belarus
[2] Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Features of the Clinical Picture in Acute Cerebrovascular Accident in the Percheron Artery Basin: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Shurayeva E. – collection of clinical data on the topic of the article, case follow-up, review of publications on the topic of the article, processing, text writing; Kurman V. – concept, review of publications on the topic of the article, editing.
Informed consent: the authors obtained signed informed consent from the patient for publication of her data in a medical journal.

Submitted: 16.02.2025
Accepted: 14.05.2025
Contacts: elena-shuraeva@mail.ru

Abstract

The artery of Percheron is an anatomical variant of the cerebral vascular structure in which one artery, branching off from the proximal part of one of the posterior cerebral arteries, supplies the paramedian parts of the thalami and the rostral part of the midbrain. The occlusion of the artery of Percheron causes bilateral thalamic infarctions, sometimes with involvement of the midbrain structures. The clinical picture of cerebral infarction in the basin of the artery of Percheron is most often manifested as impaired consciousness, oculomotor disorders and neuropsychological manifestations. The article describes a clinical case of acute cerebrovascular accident in the basin of the artery of Percheron. Difficulties in recognizing the cause of ischemic stroke in the patient were associated with polymorphism of mental disorders, as well as depression of consciousness. The clinical features of the disease are presented, enabling, in combination with the use of neuroimaging methods (including various modes of magnetic resonance imaging), a correct and timely diagnostics.
Keywords: artery of Percheron, cognitive impairment, disturbances of consciousness, magnetic resonance imaging, thalamic infarction, clinical case

■ ВВЕДЕНИЕ

Второй по распространенности причиной когнитивных нарушений после болезни Альцгеймера являются цереброваскулярные расстройства. Причиной сосудистых когнитивных нарушений нередко являются инфаркты головного мозга, наиболее часто развивающиеся в области таламусов, полосатых тел, гиппокампа, лобных долей, угловой извилины левого полушария головного мозга [1].

Таламус и средний мозг имеют сложное кровоснабжение, в котором особое место отводится артерии Першерона (АП), впервые описанной в 1973 г. французским врачом и ученым-исследователем Жераром Першероном [2].

АП является редким анатомическим вариантом строения сосудов головного мозга, при котором единственная артерия, отходящая от проксимального отдела одной из задних мозговых артерий (ЗМА) между базилярной артерией и задней

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

соединительной артерией, кровоснабжает оба таламуса в парамедиальных отделах и ростральную часть среднего мозга [3–5].

Редкий вариант анатомического развития АП встречается у 4–12% населения. Частота поражения обоих таламусов составляет около 5% случаев среди таламических инфарктов. Окклюзия АП встречается редко, однако этот анатомический вариант может привести к двусторонним таламическим инфарктам, в том числе с вовлечением среднего мозга. Двусторонние парамедиальные таламические инсульты из-за окклюзии АП могут быть жизнеугрожающими состояниями [6–8].

По последним данным, описанным в литературе, частота инфарктов в АП колеблется от 4 до 18%, что составляет 0,1–2% от общего числа ишемических инсультов [9–11].

Артериальное кровоснабжение таламуса в норме осуществляется с помощью ветвей пяти артерий:

- таламоперфорирующих;
- таламогеникулярных;
- задних ворсинчатых, которые являются ветвями ЗМА;
- передних ворсинчатых (ветви внутренней сонной артерии);
- полярных (тубулоталамические артерии – ветви задней соединительной артерии).

При окклюзии таламоперфорирующей артерии Першерона возможны 4 варианта ишемии:

- двусторонний парамедиальный таламический инфаркт с вовлечением среднего мозга;
- изолированный двусторонний парамедиальный таламический инфаркт;
- двусторонний сочетанный инфаркт парамедиальной и передней областей таламуса вместе со средним мозгом;
- двусторонний инфаркт парамедиальной и передней зон таламуса (редко) [12, 13].

Таламус играет значительную роль в регуляции цикла сна и бодрствования. Гиперсонливость как один из основных симптомов при билатеральных таламических инфарктах объясняется прерыванием норадренергических и дофаминергических импульсов от ретикулярной формации к таламусам. Гиперсонливость может наблюдаться также при одностороннем инфаркте в таламусе, однако является менее выраженной.

Нарушение активного воспроизведения информации с ухудшением управляющих функций при билатеральных парамедиальных инфарктах в таламусах объясняют прерыванием путей от медиального дорсального ядра (mD) к дорсолатеральной префронтальной коре, а также тем, что mD-ядро участвует в обеспечении процессов консолидации следов памяти и перехода кратковременной памяти в долговременную [13].

В ряде случаев имеет место триада симптомов, выделенная в парамедиальный таламический синдром:

- паралич вертикального взора (может сопровождаться расстройством реакции зрачка на свет);
- нейропсихологические расстройства (длительная выраженная антероградная и/или ретроградная амнезия, абулия, акинетический мутизм, таламическая деменция);

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

- угнетение уровня сознания вплоть до комы, которое наблюдается у всех пациентов в разной степени выраженности.

Данный синдром также может сопровождаться расстройствами сна, такими как летаргический сон или гиперсомния. Сложность диагностики в этих случаях часто связана с гиперсонливостью, которую принимают за полную утрату сознания [14].

Диагностика окклюзии АП вызывает затруднения из-за вариабельности клинической картины и редкости данной патологии. Современная диагностика заболевания может содействовать благоприятному исходу заболевания.

Для визуализации очага ишемии используют компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ). При МР-обследовании очаг ишемии представлен гиперинтенсивным сигналом, включающим парамедиальные области таламуса с/без вовлечения среднего мозга. В 67% случаев наблюдается так называемый V-признак среднего мозга, который можно увидеть на аксиальных диффузно-взвешенных или FLAIR-изображениях. Он представляет собой V-образную гиперинтенсивную область на поверхности среднего мозга, которая образует заднюю стенку межножковой ямки [15, 16].

При госпитализации в период «терапевтического окна» используют внутривенный тромболизис и эндоваскулярные методы лечения. Вторичная профилактика включает назначение антитромботической, гипотензивной, гиполипидемической терапии, контроль уровня гликемии [16].

В связи с этим представляется актуальным продемонстрировать описание такого сложного и трудно диагностируемого случая, как инфаркт в АП, сопровождающийся развитием неврологических нарушений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 42 года, из благополучной семьи, росла и развивалась без особенностей. Семейный анамнез: замужем, трое детей. Без вредных привычек, высшее образование, водит автомобиль.

29.05.2023 доставлена бригадой скорой медицинской помощи из дома в сопровождении матери в тяжелом бессознательном состоянии. Со слов матери, женщина вернулась с работы домой, пожаловавшись на сонливость, легла спать. Спустя несколько часов мать не смогла ее разбудить, вызвала бригаду скорой помощи.

Состояние при поступлении в приемное отделение ГУЗ «ГГКБ № 3» расценено как тяжелое. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст. Пульс 76 уд/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Аускультативно над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 16 в мин. Сатурация 97% на атмосферном воздухе. Гипертермии не выявлено. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Периферические отеки отсутствуют. В неврологическом статусе: сознание угнетено до уровня кома 1 (8–7 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ)), на болевые раздражители реагирует «гримасой». Глазные щели сомкнуты, зрачки узкие «точечные» d=1/1 мм. Фотореакции живые. Глазные яблоки центрированы и обращены вниз. Нистагма нет. Лицевая мускулатура без асимметрии. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Глубокие рефлексы с рук и с ног без четкой разницы сторон, живые. Патологических стопных и менингеальных знаков нет.

При поступлении выполнена КТ головного мозга – выявлена асимметричная смешанная гидроцефалия. Также были выполнены химико-токсикологические анализы

крови и мочи на содержание этилового спирта и суррогатов, наличие наркотических средств, психотропных, токсических и других одурманивающих веществ. Результаты выполненных анализов были отрицательными.

По тяжести состояния пациентка госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации с диагнозом «кома неуточненной этиологии».

При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий выявлен S-образный изгиб правой внутренней сонной артерии (ВСА) в дистальном отделе, гемодинамически малозначимый. Нелинейный ход левой ВСА.

При эхокардиографии выявлена недостаточность на трикуспидальном клапане, митральном клапане, клапане легочной артерии 1-й степени.

При проведении электроэнцефалографии выявлены признаки умеренно выраженной дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга. Локальной и пароксизмальной патологической активности не выявлено.

По данным электрокардиограммы нарушений сердечного ритма не выявлено.

В общем и биохимическом анализах крови патологии не обнаружено. В показателях коагулограммы выявлено лишь незначительное повышение Д-димеров до 420 нг/ мл (при норме 0–250 нг/мл).

Спустя сутки состояние пациентки стабилизировалось по уровню сознания до уровня оглушения (14–13 баллов по ШКГ). Продуктивный речевой контакт был затруднен.

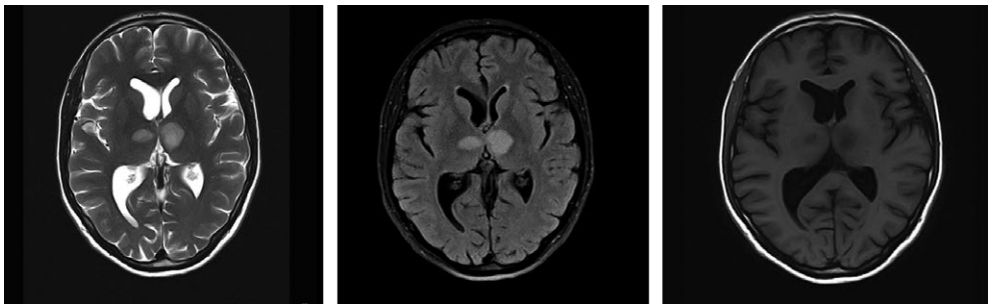
31.05.2023 на консультацию был вызван врач-психиатр. При осмотре пациентка жалобы не конкретизировала. В месте и в собственной личности ориентирована верно, однако дезориентирована во времени. Несколько заторможена, безучастна, эмоционально невыразительна. Лицо гипомимичное. При беседе замолкала. На вопросы отвечала избирательно. Но судя по поведению, нельзя исключить галлюцинации. Выставлен диагноз «психическое расстройство неуточненное?».

01.06.2023 пациентке выполнена МРТ головного мозга. Результат МРТ: на уровне субталамуса с двух сторон отмечается зона ишемических повреждений вещества мозга размерами: слева 17 мм × 16 мм, справа 7 мм × 14 мм с гиперинтенсивным МР-сигналом на Т2 ВИ, Flair, гипоинтенсивный МР-сигнал на Т1 ВИ, с ограничением диффузии на DWI. МР-картина острого нарушения кровообращения в бассейне артерии Першерона (рис. 1).

Спустя 3 недели состояние пациентки значительно улучшилось, была переведена в неврологическое отделение, где самостоятельно себя обслуживала и передвигалась по отделению. В неврологическом статусе: сознание ясное, когнитивно снижена. Зрачки равновеликие, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицевая мускулатура симметрична. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Активные движения в конечностях сохранены в полном объеме, парезов нет. Глубокие рефлексы с рук и ног без четкой разницы сторон, живые. Патологических стопных и менингеальных знаков нет. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

20.06.2023 пациентка повторно была осмотрена врачом-психиатром. На момент осмотра жалобы не конкретизировала. Ориентирована верно: в месте, времени и собственной личности. Эмоционально невыразительна, однообразна, астенизирована. Мышление торпидное, обстоятельное. Внимание рассеянное. Память снижена. Выставлен диагноз «органическое астеническое расстройство вследствие острого нарушения кровообращения в бассейне артерии Першерона».

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ



A B C

Рис. 1. МРТ пациентки С. 42 лет с гиперинтенсивным сигналом парамедиальных зон правого и левого таламусов: А – режим Т2 ВИ: определяется двустороннее усиление сигнала на уровне субталамуса с двух сторон; B, C – Flair-режим МРТ: определяется двусторонний гиперинтенсивный сигнал области субталамуса, что соответствует зоне кровоснабжения артерии Першерона и подтверждает наличие острых инфарктов этих зон
Fig. 1. MRI of patient S., 42 years old, with a hyperintense signal in the paramedian zones of the right and left thalamus: A – T2 VI mode: bilateral signal enhancement is determined at the level of the subthalamus on both sides; B, C – Flair mode MRI: bilateral hyperintense signal in the subthalamus region is determined, which corresponds to the blood supply zone of the artery of Percheron and confirms the presence of acute infarctions of these zones

Также пациентке был проведен тест «рисование часов» с указанием времени – «стрелки показывают без пятнадцати два». Результат теста оценен в 7 баллов, что свидетельствует о наличии когнитивных нарушений (рис. 2).

За период нахождения в стационаре пациентка получала антиагрегантную, нейропротекторную и седативную терапию. Выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение с легкими когнитивными нарушениями.

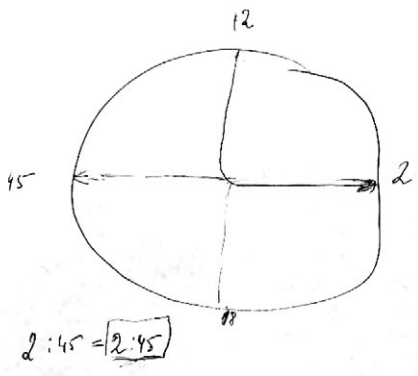


Рис. 2. Пациентка С., 42 года, результаты теста «рисование часов» с указанием времени – «стрелки показывают без пятнадцати два»
Fig. 2. Patient S., 42 years old, results of the "Drawing a Clock" test with the time indicated as "the hands show a quarter to 2"

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нередко расстройства высших психических функций могут являться результатом острого нарушения мозгового кровообращения. Степень когнитивной дисфункции и психической дезориентации может быть разной, вплоть до требующей госпитализации в психиатрический стационар.

К функционально значимым для состояния когнитивных функций областям мозга относят лобные доли, теменно-височно-затылочные области коры, медиобазальные отделы височных долей, медиальные и передние отделы таламусов. В любом случае клинические особенности той или иной формы деменции определяются преимущественной локализацией поражения и определенной последовательностью вовлечения отделов мозга в патологический процесс.

Следует отметить, что угнетение сознания различной степени выраженности считается обязательным симптомом в клинической картине инфаркта в бассейне АП. Вначале отмечаются эпизоды спутанности сознания. Затем формируются выраженная апатия, ограничение повседневной активности вплоть до невыполнения правил личной гигиены, повышенная сонливость. Это сопровождается выраженными нарушениями памяти на текущие события и конфабуляциями, что может напоминать корсаковский синдром.

Клиническая картина острого периода инсульта в описанном нами случае характеризовалась сочетанием нарушений сознания и комы, что при поступлении в стационар обуславливало необходимость проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями воспалительного, инфекционного, токсического и дисметаболического генеза, и психических нарушений. Психические расстройства складывались из снижения памяти и внимания, дезориентировки во времени, некритичности. Очагового нарушения высших корковых функций не наблюдалось. Согласно анамнестическим сведениям у пациентки до инсульта не было нарушений памяти и поведения. Она была трудоспособна и не требовала посторонней помощи в повседневной жизни.

Таким образом, приведенный клинический случай может представлять интерес не только для неврологов, но и для врачей других специальностей, сталкивающихся с подобной психоневрологической симптоматикой. Трудности распознавания причины ишемического инсульта у пациентов с поражением АП связаны, как правило, с полиморфизмом клинических и прежде всего психических расстройств, а также угнетением сознания, что обосновывает необходимость комплексного индивидуального подхода к диагностике с использованием методов нейровизуализации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saida I.B., Saad H.B., Zghidi M., et al. Artery of Percheron stroke as an unusual cause of hypersomnia: a case series and a short literature review. *Am. J. Mens. Health.* 2020;14(4):1557988320938946. DOI: 10.1177/1557988320938946
2. Percheron G. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology. *Z Neurol.* 1973;205(1):1–13. DOI: 10.1007/BF00315956
3. Barilyak N.L., Ponomarev G.V., Shatsman I.G., et al. Artery of Percheron Infarction of the Brain: Clinical Case. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(3):114–119. (in Russ.). DOI: 10.17816/clinpract41827
4. Titov A.V., Mozgovaya O.E. Thalamic ischemic stroke as a result of the occlusion of the artery of Persheron. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2020;101(2):121–125. (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-2-121-125
5. Shams A., Hussaini S.A., Ata F., et al. Bilateral thalamic infarction secondary to thrombosis of artery of Percheron. *Cureus*. 2021; 13(3): e13707. DOI: 10.7759/cureus.13707

6. Annushkin V.A., Nikonov A.A., Maksimova M.Yu., et al. Clinical features of stroke in the artery of Percheron territory (case series). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022:16(3):92–98 (in Russ.). DOI: https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.11
7. Chugunova S.A., Popov M.M., Makievskaya A.E., et al. Intravenous thrombolytic therapy for cerebral infarction due to the Persheron artery occlusion. Case report. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):800–804 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201092
8. Garcia-Grimshaw M.A., Peschard-Franco M., Gutierrez-Manjarrez F.A. Bi-lateral thalamic ischemic stroke secondary to occlusion of the artery of Percheron. *Cureus*. 2018;10(5):e2676. DOI: 10.7759/cureus.2676
9. Ciacciarelli A., Francalanza I., Giammello F., et al. Prevalence, clinical features, and radiological pattern of artery of Percheron infarction: a challenging diagnosis. *Neurol Sci*. 2023;44(7):2413–9. DOI: 10.1007/s10072-023-06681-4
10. Atallah O., Almealawy Y.F., Alabide A.S., et al. Navigating the clinical landscape of artery of Percheron infarction: A systematic review. *eNeurologicalSci*. 2024;37:100521. DOI: 10.1016/j.ensci.2024.100521
11. Qaiser A., Lozano D., Liquigli N., et al. CT Perfusion Imaging Guides Clinical Decision-Making in a Case of Thalamic Stroke: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(9):e44846.
12. Zhang B., Wang X., Gang C., et al. Acute percheron infarction: a precision learning. *BMC Neurol*. 2022;22(1):207. DOI: 10.1186/s12883-022-02735-w
13. Sandvig A., Lundberg S., Neuwirth J. Artery of Percheron infarction: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):221. DOI: 10.1186/s13256-017-1375-3
14. Kichloo A., Jamal S.M., Zain E.A., et al. Artery of Percheron infarction: a short review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019;7:2324709619867355. DOI: 10.1177/2324709619867355
15. Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Differential diagnosis of ischemic stroke in the arteries of the vertebrobasilar system. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):13–19. (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-13-19
16. Taydas O., Ogul Y., Ogul H. Association with clinic risk factors of Percheron artery infarction and magnetic resonance imaging involvement patterns. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(2):411–5. DOI: 10.1007/s13760-021-01697-z

Для записей

ЦЕЛЛЕКС®

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ИНСУЛЬТЕ ЛЮБОГО ГЕНЕЗА И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА (ХИМ)[1]

- Сокращение сроков реабилитации после инсульта[2]
- Улучшение когнитивных функций у 47,7% пациентов с ХИМ, достигших нормы по шкале МоСА[3]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Целлекс® РУ ЛП-001393 от 25.01.2023/ Патент на изобретение №2429796 зарегестрирован в Государственном реестре изобретений РФ 10.09.2011г. Срок действия патента истекает 01.07.2030г.
2. Щукин И.А., Кольцов И.А., Фидлер М.С., Чубыкин В.И. Эффективность и безопасность применения препарата Целлекс® для лечения пациентов с когнитивными нарушениями с хронической ишемией головного мозга – результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(5):108–116. https://doi.org/10.17116/jnevro2023123051108
3. М.М. Танашян, М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Нервные болезни 3*2017. Стр.36-40.

АО «Фарм-Синтез». 121357 Россия,
г. Москва, Верейская 29, стр. 134,
Тел.: 8 495 796 94 33, факс: 8 495 796 94 34,
e-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

ФАРМ СИНТЕЗ

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.049

Бельская Г.Н.
Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с церебральным инсультом*

Конфликт интересов. Материал подготовлен при поддержке АО «Фарм-Синтез». Компания не оказывала влияния на сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи.

Подана: 25.02.2025
Принята: 30.05.2025
Контакты: belskaya@neurology.ru

Резюме

Несмотря на значительные меры, предпринимаемые для профилактики и лечения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения во всем мире, в том числе в Российской Федерации, проблема инсульта остается не менее актуальной, а высокий уровень смертности, инвалидизации ложится тяжким бременем как на пациента и его семью, так и на общество в целом. В связи с этим продолжается поиск препаратов, отвечающих критериям эффективности и безопасности. В условиях роста числа коморбидных пациентов во избежание полипрагмазии предпочтение отдается препаратам с плейотропным эффектом. В этом аспекте весьма интересным является отечественный оригинальный препарат Целлекс®, полученный из нервной эмбриональной ткани головного мозга свиней. Как препарат клеточной терапии без клеток (cell-free cell therapy) он представляет собой фракцию белков и полипептидов протеомного секретома нейрональных стволовых и прогениторных клеток, содержащую факторы дифференцировки эмбрионального гистогенеза, которые регулируют процессы репарации, апоптоза и аутофагии. Факторы роста нервной ткани, нейротрофины, ангиотрофины и блокаторы апоптоза способствуют выживаемости нервных клеток зоны пенумбры, росту дендритов и аксонов, нейрогенезу и миграции нейробластов к зоне очага. Благодаря этому препарат оказывает нейропротективное и нейрорепаративное действие. В нашей стране было проведено большое количество экспериментальных и клинических, в том числе плацебо-контролируемых, исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения Целлекса® в остром и восстановительном периоде церебрального инсульта.
Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, нейропротекция, нейрорепарация, реабилитация

* На правах рекламы.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Belskaya G.
Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

Modern Neuroprotection in Comprehensive Treatment of Patients with Cerebral Stroke*

Conflict of interest. The material was prepared with the support of "Pharm-Sintez" JSC. The company did not influence literature data collection and analysis, nor article writing and editing.

Submitted: 25.02.2025
Accepted: 30.05.2025
Contacts: belskaya@neurology.ru

Abstract

Despite significant efforts taken for preventing and treating patients with acute cerebral circulatory disorders worldwide, including in the Russian Federation, the stroke issue remains no less urgent, while the high mortality and disability rates impose heavy burdens on both the patient and his or her family and on the society as a whole. Therefore, the search for drugs meeting efficacy and safety criteria remains ongoing. In the context of increasing number of comorbid patients, drugs with pleiotropic effect are preferred to avoid polypragmasy. In this aspect, the Russian original medicinal product Cellex®, obtained from embryonic neural tissue of porcine brain, is of great interest. As a cell-free cell therapy product, this drug is a fraction of proteins and polypeptides of the proteomic secretome of neuronal stem and progenitor cells containing embryonic histogenesis differentiation factors regulating repair, apoptosis and autophagy processes. Neural tissue growth factors, neurotrophins, angiotrophins and apoptosis blockers promote the survival of penumbra neural cells, dendrites and axons growth, neuroblasts neurogenesis and their migration of to the focal area. Therefore, the drug exhibits neuroprotective and neuro-reparative effects. A large number of experimental and clinical studies, including placebo-controlled ones, have been conducted in our country to confirm the efficacy and safety of Cellex® in the acute and recovery stages of cerebral stroke.
Keywords: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, neuroprotection, neuro-reparation, rehabilitation

Цереброваскулярные заболевания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения, приобретая характер неинфекционной эпидемии. В мире каждый год происходит 12,2 млн новых инсультов, 101 млн человек живут с его последствиями [1–3]. В России ежегодно регистрируется около полумиллиона первичных случаев инсульта [4]. Заболеваемость церебральным инсультом в России составляет 3,36 случая на 1000 населения в год, смертность – 374 на 100 тыс. населения [5]. В последнее время заболеваемость растет, в том числе

* As advertisement.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

из-за старения населения [6]. В остром периоде инсульта летальность достигает 35%, а в течение года – 50% [5, 7]. В структуре острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) ишемический инсульт (ИИ) встречается у 67–80% пациентов [8].

В 2/3 случаев инсульт либо заканчивается летально, либо приводит к инвалидности. Каждый третий пациент после инсульта нуждается в посторонней помощи и уходе, каждый пятый не может самостоятельно передвигаться. Только 1 из 5 выживших после инсульта пациентов восстанавливает свое здоровье и возвращается к нормальной жизни [9]. Инвалидизация, вызванная церебральным инсультом, – одна из основных причин стойкой утраты трудоспособности и составляет 40% [10, 11]. Известно, что у 70–90% пациентов наблюдаются двигательные, у 18–27% – речевые, у 83% – когнитивные расстройства [12].

В связи с высоким уровнем заболеваемости, смертности и инвалидизации церебральный инсульт представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему, требующую привлечения колоссальных материальных затрат на проведение лечебно-реабилитационных мероприятий в постинсультном периоде, на обеспечение ухода за пациентами [4, 11, 13, 14].

Все это послужило причиной пристального внимания различных специалистов к данной проблеме на государственном уровне. Широкая распространенность неинфекционных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых, определена как угроза национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан, поэтому разрабатывается система мер, нацеленных на совершенствование оказания медицинской помощи пациентам [15].

Приоритетным стратегическим направлением в борьбе с цереброваскулярной патологией является проведение мероприятий, направленных на профилактику развития ОНМК. В случае возникновения церебрального инсульта с первых часов применяется комплекс лечебно-реабилитационных мер с целью коррекции неврологических расстройств, вторичной профилактики ОНМК. Подходы к выбору терапии обеспечивают сведение к минимуму повреждения ткани мозга, стимуляцию процессов нейропластичности [16].

Лечение пациентов с инсультом базируется на современных представлениях о сложном патофизиологическом, биохимическом каскаде, включающем процессы эксайтотоксичности, оксидативного стресса, выброса провоспалительных цитокинов и т. д. [17–19].

В настоящее время основными в лечении пациентов с ИИ являются 2 принципа: реперфузия и нейропротекция [16]. Системный тромболизис зарекомендовал себя как успешный метод терапии, однако его широкое применение ограничено весьма узким терапевтическим окном. При этом тромбэкстракция имеет менее жесткие временные рамки, обладая высокой доказанной эффективностью, и получает все большее распространение [2, 20, 21]. Методы реперфузии относятся к методикам с высокой степенью и уровнем доказательности (класс I, уровень А), что определило включение их в российские и международные клинические рекомендации по ведению пациентов с ИИ [14, 22].

Однако избежать повреждения мозга, вызванного ИИ, а также реперфузионных осложнений в настоящее время не представляется возможным. В связи с этим не теряет актуальности применение препаратов, способствующих уменьшению степени повреждения, обладающих нейропротективными, нейрорепаративными

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

свойствами. Эффективность этих лекарственных средств неоднократно доказана в клинических исследованиях, проводимых на различных этапах медицинской помощи: догоспитальном, стационарном, реабилитационном, амбулаторном [4, 7, 19].

В условиях увеличения продолжительности жизни, улучшения медицинской, в том числе реанимационной, помощи при различной патологии происходит рост числа коморбидных пациентов. По этой причине они вынуждены принимать большое количество препаратов, направленных на коррекцию имеющихся заболеваний.

Это обстоятельство, а также представление о многокомпонентных патофизиологических процессах при ИИ диктуют необходимость разработки и применения препаратов с мультимодальным эффектом, воздействующих на различные звенья патобиохимического каскада, оказывающих метаболическую защиту нейронов и глии, стимулирующих нейропластические процессы [16, 19].

Исходя из этого, весьма интересным является оригинальное отечественное лекарственное средство Целлекс®. Его получают из нервной эмбриональной ткани головного мозга свиней. Как препарат клеточной терапии без клеток (cell-free cell therapy) он представляет собой фракцию белков и полипептидов протеомного секретома нейрональных стволовых и прогениторных клеток, содержащую факторы дифференцировки эмбрионального гистогенеза, которые регулируют процессы репарации, апоптоза и аутофагии. Факторы роста нервной ткани, нейротрофины, ангиотрофины и блокаторы апоптоза способствуют выживаемости нервных клеток зоны пенумбры, росту дендритов и аксонов, нейрогенезу и миграции нейробластов к зоне очага. Наличие тканеспецифических сигнальных белков и полипептидов обусловливает его первичный нейропротективный эффект [23–25]. Вторичная нейропротекция Целлекса® обеспечивается посредством восстановления сигналов аутофагии, стимуляции синапто-, дендрито-, аксоногенеза, коррекции тканевой иммунорегуляции. Системный и тканеспецифический механизмы действия препарата способствуют уменьшению количества поврежденных клеток головного мозга, выраженности перифокального отека в области пенумбры, о чем свидетельствуют данные проведенных исследований [24–28].

Первичное и вторичное нейропротективное, а также нейрорепаративное действие Целлекса® было подтверждено в серии экспериментов. Так, на культуре клеток куриного эмбриона в питательной среде в течение 72 часов было убедительно показано, что пролиферация нейробластов в присутствии Целлекса® в десятки раз превосходит контроль [24]. Ответ на вопрос, способны ли крупные молекулы, из которых состоит Целлекс®, проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), получен в ходе эксперимента с введением меченного флуоресцентной меткой Целлекса® лабораторному животному. Меченые белки и полипептиды Целлекса® обнаружены во всех структурах головного мозга как при неповрежденном ГЭБ, так и в случае его повреждения [29].

Добавление раствора Целлекса® к культуре нейронов, обработанных глутаматом, приводит к увеличению количества выживших клеток на 40–45%, что подтверждает его нейропротективное действие [24, 26].

У лабораторных животных с экспериментальным инфарктом мозга методом фотоиндуцированного тромбоза выявлено, что в случае проведения 4-дневного курса терапии Целлексом® размер очага инфаркта мозга был на 35–40% меньше по сравнению с контрольной группой [26, 28].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Доказательство нейропротективного и нейрорепаративного действия Целлекса®, полученное в ходе описанных и ряда последующих экспериментов, вдохновило исследователей на проведение клинических испытаний.

В 2013 г. было проведено первое из них в 6 российских клинических центрах с целью проанализировать эффективность и безопасность применения препарата Целлекс® у пациентов с ишемическим (146 чел.) и геморрагическим (32 чел.) инсультом в остром его периоде [30, 31]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: пациентам 1-й и 2-й групп на фоне стандартной терапии назначался Целлекс® в дозировках 0,1 мг и 0,2 мг соответственно двумя 10-дневными курсами на 1-е и 21-е сутки инсульта; в 3-й группе пациенты получали только стандартную базовую терапию.

Оценка по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) в динамике на протяжении 4 недель позволила прийти к заключению об эффективности обеих дозировок препарата при хорошей переносимости: наблюдался лучший регресс зрительных, речевых, двигательных нарушений и нарушений чувствительности, вызванных инсультом [30, 31].

Полученные данные побудили к проведению двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (TSEL-IV-2013) в 8 центрах России, включающего 480 пациентов с ИИ. Пациенты были разделены на 2 сопоставимые группы, получающие базисную терапию. Пациентам одной группы на этом фоне проводился 10-дневный курс подкожного введения Целлекса® 0,1 мг в сутки, другой – плацебо (контроль). Оценивалась динамика общемозговой и очаговой неврологической симптоматики на протяжении 3 недель от начала инсульта [32].

Когнитивное состояние пациентов после инсульта имеет колоссальное значение не только для их социализации, восстановления трудоспособности, но и для успешного проведения реабилитационных мероприятий. В связи с этим в исследовании обратили внимание и на динамику когнитивных функций у наблюдаемых пациентов, для уверенности в эффективности препарата использовали 3 шкалы: тест «Информация – память – концентрация внимания» (ИПК), MMSE (Mini-Mental State Examination), MoCA-тест (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций). Анализ полученных данных свидетельствовал о высокой эффективности препарата. Так, с высокой степенью достоверности наблюдалось улучшение когнитивных функций по данным шкалы MMSE: 28,01 балла в группе Целлекс и 26,38 балла в группе контроля ($p<0,01$); количество баллов при тесте ИПК достоверно ($p<0,01$) возросло до 31,1 у пациентов, получавших Целлекс® (на 24% выше по сравнению с исходными данными), в контрольной группе – лишь до 28,8 (на 14,8% больше по сравнению с исходными значениями). Аналогичные результаты были получены и при проведении MoCA-теста ($p<0,05$) [33].

При оценке среднего балла шкалы NIHSS (речь) к 21-м суткам лечения у пациентов, получавших Целлекс®, результаты были на 12% лучше, чем в группе контроля ($p<0,01$), а у пациентов, которым препарат был введен в первые 6 часов от начала заболевания, этот показатель достиг 26%. При использовании опросника речи отмечено, что у пациентов с выраженными речевыми расстройствами улучшение в группе Целлекс превосходило на 50% группу контроля, а при тотальной афазии эффект увеличивался в 3 раза ($p<0,05$) [34].

Данные, полученные при анализе NIHSS (суммарный балл, двигательные нарушения), свидетельствовали также о преобладании улучшения этих показателей

у пациентов, получавших Целлекс®, по сравнению с контролем на 20% и 15% соответственно при хорошей переносимости препарата, а у пациентов с тяжелым течением ИИ эти показатели достигали 30% и 25% соответственно [35].

По результатам исследования был сделан вывод об убедительной эффективности и безопасности Целлекса® у пациентов в острой стадии ИИ, даже при тяжелом его течении.

Позитивное влияние Целлекса® на когнитивные и речевые функции было подтверждено и более поздними сравнительными открытыми исследованиями.

Кулеш А.А., Шестаков В.В. проанализировали влияние 10-дневного курса Целлекса® (0,1 мг п/к) на динамику выявленных мультифункциональных когнитивных нарушений у 30 пациентов в остром периоде ИИ. Было убедительно показано, что использование препарата в комплексной терапии пациентов приводило к уменьшению выраженности когнитивных нарушений, улучшению состояния нейродинамических, регуляторных и зрительно-пространственных функций [36].

В исследование, проводимое Хасановой Д.Р. с соавт. (2018) [18, 19], было включено 40 пациентов в остром периоде ИИ, имеющих двигательные и афатические нарушения. В группе пациентов, получавших Целлекс®, показатели речевой функции по шкале Вассермана к 10-м суткам заболевания снизились с 40,5±2,5 до 33±3,3 балла (т. е. улучшились на 20%), тогда как в группе сравнения – с 38,8±2,97 до 36,8±3,0 балла (на 5% от исходных данных). Авторами отмечена неоднородность терапевтического эффекта при разных вариантах афазии: наиболее существенный результат достигнут при акустико-мнестической афазии – показатель уменьшился на 10,2 балла от исходного, при эфферентной моторной – на 4,4 балла, при сочетании афферентной моторной и акустико-гностической – на 5,5 балла ($p<0,05$). Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS свидетельствовала об уменьшении баллов в группе, получавшей Целлекс®, на 46%, а в группе сравнения – на 35% ($p<0,05$); по модифицированной шкале Рэнкина – снижение показателей от исходного уровня 4 балла (соответственно до 1,8 и 2,6 балла, $p<0,05$).

Целью исследования, проводимого Дорониным Б.М. с соавт. (2016) [4], было сопоставление эффективности комбинации препаратов у 60 пациентов с ИИ на фоне базисной терапии. Одна группа в течение 10 дней получала Целлекс® (1,0 мл п/к) в сочетании с цитиколином, вторая – этилметилгидроксипиридина сукцинат (500 мг 2 раза в сутки в/в капельно, затем по 200 мг в/м) в комбинации с цитиколином. В качестве критериев эффективности были использованы: шкала инсульта NIHSS и опросник речи. Показано, что регресс двигательных расстройств по шкале NIHSS и восстановление речевой функции по опроснику речи были в 2 раза более выражены у пациентов, получавших Целлекс® ($p<0,001$), при удовлетворительной переносимости назначенной терапии. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о возможности сочетания нейропротективных препаратов для получения более выраженного и быстрого эффекта.

Необходимо отметить, что 5 пациентам группы Целлекс был проведен внутривенный системный тромболизис, в связи с чем во избежание статистических погрешностей они были исключены из последующей статистической обработки, хотя и успешно завершили назначенную нейропротективную терапию [4].

Безусловно, представляло обоснованный интерес, насколько оправдано сочетание тромболитической терапии и Целлекса®. Для этого было организовано

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

открытое проспективное сравнительное наблюдательное исследование в 3 специализированных сосудистых отделениях [37]. 60 пациентам с ИИ был проведен системный тромболизис на фоне общепринятой базисной терапии. При этом половина из них получала Целлекс® (0,1 мг п/к в течение 10 дней, начиная с первого дня заболевания), остальные пациенты принимали базисную терапию. В течение 19 дней оценивалось состояние пациентов по шкалам NIHSS, Бартела и Рэнкина. Анализ полученных в ходе исследования данных показал, что более быстрый регресс неврологического дефицита, а также более высокий уровень повседневной активности, функциональной независимости по шкале Бартела и модифицированной шкале Рэнкина у пациентов, получавших Целлекс®, достоверно превосходили показатели группы сравнения ($p<0,01$). Примечательно, что в группе Целлекс темпы восстановления независимости в повседневной жизни достоверно опережали таковые в группе контроля: уже через сутки от начала заболевания около 50% пациентов, получавших препарат, имели по модифицированной шкале Рэнкина оценку в 1 балл, в то время как в контрольной группе ни один пациент не достиг этого балла [37]. Полученный результат перекликается с мнением об использовании нейропротективной терапии в комбинации с альтеплазой для снижения частоты геморрагических трансформаций и улучшения клинических результатов [7, 38].

Гапоненко И.А. с соавт. (2018) [39] в проспективном рандомизированном простом слепом исследовании с включением 52 пациентов с ИИ сопоставили клинические параметры у пациентов, рандомизированных в 2 равноценные группы. Получены статистически значимые различия в пользу группы, принимавшей Целлекс®, по шкалам оценки моторных функций. Оценка независимости и инвалидизации пациентов по модифицированной шкале Рэнкина свидетельствовала о достоверно лучших результатах к моменту выписки из стационара у пациентов группы Целлекс по сравнению с контролем: –2 (–3; –1) и –1 (–2; 0) балл соответственно ($p=0,044$). Результаты, полученные при оценке индекса мобильности Ривермид, также были лучше у пациентов, принимавших Целлекс® ($p=0,026$).

Представляет безусловный интерес влияние Целлекса® на течение восстановительного периода инсульта с целью определения возможности воздействия на процессы вторичной нейропротекции и нейрорепарации. Эти аспекты нашли отражение в ряде исследований. Так, Назаренко Д.А., Лутченко Е.Н. (2017) отметили эффективность применения Целлекса® при дисфагии у пациентов с ИИ в вертебрально-базилярном бассейне [40], Лаврик С.Ю. с соавт. (2021) – у пациентов с центральным апноэ во сне в раннем восстановительном периоде инсульта [41].

Котов С.В. с соавт. (2017) [42], наряду с основным методом восстановления речи – индивидуальными занятиями с логопедом-афазиологом, предприняли попытку воздействия на утраченную функцию с помощью активизации нейропластичности, нейрорегенерации, используя нейротрофические факторы и нейротрансмиттеры. Для этого провели наблюдательное исследование с включением 40 пациентов с семантической афазией в течение 28–90 дней после перенесенного ИИ.

Для характеристики афазии использовали «Программу обследования больных с афазией». Пациентам были назначены стандартная терапия для вторичной профилактики инсульта, занятия с логопедом-афазиологом. При этом 20 из испытуемых дополнительно было назначено 2 курса Целлекса® по 1,0 мл подкожно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней с 10-дневным перерывом. Сравнение эффективности лечения

пациентов 2 групп продемонстрировало преимущество сочетанного использования Целлекса® с другими методами реабилитации, что улучшило результаты восстановления речевой функции, возможности коммуникации пациента (p<0,05) [42].

Безусловно, успех лечения пациентов с ОНМК зависит от комплекса реабилитационных мероприятий, как медикаментозных, так и немедикаментозных, начиная со стационарного этапа, с продолжением в специализированных реабилитационных центрах и на амбулаторном этапе.

Рядом исследователей было показано, что использование Целлекса® в реабилитационном периоде лечения пациентов с инсультом значительно улучшает и ускоряет процессы восстановления нарушенных функций.

Ковальчук В.В. с соавт. (2017) [43, 44] проанализировали уровень и темпы восстановления утраченных вследствие ИИ неврологических функций, степень социально-бытовой адаптации, психоэмоциональное состояние 230 пациентов. Половине пациентов было назначено 2 10-дневных курса п/к введений 1,0 мл Целлекса® с интервалом в 1 месяц в дополнение к комплексу реабилитационных мероприятий: физическая, нейропсихологическая и медикаментозная (антиагрегантная, гипотензивная, гиполипидемическая) терапия. Вторая группа отличалась лишь отсутствием назначения Целлекса®. Авторами сообщается о достижении лучших результатов реабилитации у пациентов, получавших Целлекс®: уровень бытовой адаптации, восстановления неврологических функций у них в 2 раза превосходил таковые в группе контроля (p<0,001). Кроме того, значительно улучшилось их психоэмоциональное состояние.

Представляет интерес исследование Володеевой Е.А. с соавт. [45, 46], посвященное вопросу, насколько долго после перенесенного инсульта можно надеяться на активность нейропластических процессов, способность к репарации нервной ткани. Для этого было проведено исследование с включением пациентов в позднем восстановительном периоде ОНМК и даже с остаточными симптомами инсульта.

В исследование было включено 146 пациентов (с ИИ – 112 чел., с геморрагическим инсультом – 34 чел.) в возрасте 27–69 лет (средний возраст 50,47±11,20 года) в позднем восстановительном периоде инсульта и в периоде последствий давностью не более 3 лет. Основная группа была представлена 56 пациентами, получавшими Целлекс® (подкожно по 0,1 мг 1,0 мл в сутки в течение 10 дней, повторные курсы инъекций по этой же схеме были назначены еще дважды с интервалом в 3 месяца), в сочетании с комплексным реабилитационным лечением; группа сравнения – остальными пациентами, которым препарат не назначался, им проводили те же реабилитационные мероприятия. Курс 21-дневной реабилитации включал в себя проведение индивидуальной и групповой ЛФК, массаж, эрготерапию, занятия с логопедом-афазиологом, физиотерапевтические процедуры (по 10 сеансов каждого из указанных методов).

В процессе наблюдения за пациентами комплексной реабилитации выявлена статистически более значимая положительная динамика в группе, получавшей Целлекс®, по сравнению с группой сравнения. Это проявлялось в уменьшении спастичности конечностей по шкале Эшворта (Т-критерий =47,5; p=0,003 и Т-критерий =25,4; p=0,0001 соответственно); в улучшении активности и участии при ходьбе (МКФ: d450, χ^2 Пирсона =12,61, p=0,003) и показателей экспрессивной речи (p<0,05). Значения показателей мобильности, самообслуживания (МКФ: d4 и d5) улучшились у обеих групп, однако в группе Целлекс имели более выраженный характер.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

На основании полученных результатов авторы пришли к выводу о том, что применение препарата Целлекс® в комплексном восстановительном лечении пациентов как в позднем восстановительном периоде, так и в периоде последствий ишемического и геморрагического инсульта, имеющих речевые (афатические) и двигательные нарушения, способствует повышению эффективности проводимых логопедических занятий, немедикаментозных процедур, тем самым ускоряя процесс восстановления утраченных функций и улучшая реабилитационный прогноз, несмотря на давность заболевания [45, 46].

После многочисленных, проведенных на хорошем методологическом уровне исследований, показавших высокую эффективность и безопасность Целлекса®, следующей задачей стало оценить доступность использования препарата в рутинной клинической практике. Для этого были проведены исследования по фармакоэкономической оценке применения Целлекса® при инсульте [47, 48]. Фармакоэкономический анализ показал, что применение Целлекса® приводит к уменьшению бюджетного бремени на 26% в течение первого года реабилитации, результат через 4 года удваивается. Анализ показателей исследований характеризует препарат как эффективный, имеющий фармакоэкономическую привлекательность.

Подводя итог вышеизложенному, основанному на обзоре исследований, проведенных на высоком методологическом уровне, с включением большого количества пациентов с церебральным инсультом, следует суммировать приведенные данные. Включение многокомпонентного препарата Целлекс®, обладающего плейотропным действием, в комплексное лечение пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом как в остром его периоде, так и на всех этапах реабилитации, даже в периоде последствий ОНМК, способствует активизации сложных репаративных механизмов нейропротекции, нейрорепарации. Стимуляция нейропластичности при назначении одного или повторных курсов Целлекса® приводит к более быстрому и выраженному восстановлению нарушенных когнитивных, речевых, двигательных функций в системе комплексных (медикаментозных и немедикаментозных) мероприятий у пациентов, перенесших церебральный инсульт. Важно подчеркнуть, что его назначение является фармакоэкономически оправданным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18–29. https://www.world-stroke.org/news-and-blog/news/wso-global-stroke-fact-sheet-2022
2. Campbell B.C.V., De Silva D.A., Macleod M.R., et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:70. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8
3. Wardlaw J.M., Debette S., Jokinen H., et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *European Stroke Journal*. 2021; Jun;6(2):CXI–CLXII. doi: 10.1177/23969873211012132
4. Doronin B.M., Taneeva E.V., Veretelnikov I.A., et al. Experience in the use of Cellex® for the treatment of patients in the acute period of ischemic stroke. *Pharmateka*. 2016;19:47–51. (in Russian). https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27539649
5. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. (2017) *Clinical guidelines for early diagnosis, treatment and prevention of vascular diseases of the brain*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform. (in Russian) https://staticeu.insales.ru/files/1/4800/3125952/original/klinich_ruk_po_rannei_diagn_lech_prof_sosud_zab_gol_mozga.pdf
6. Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V., et al. Traditional and rare causes of ischemic stroke in 18 to 50-year old persons. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):122–126. (in Russian) doi: 10.26442/20751753.2021.2.200651
7. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., et al. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or a promising treatment? Part 1. Acute disorders of cerebral circulation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(1):41–50. (in Russian). https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34064892
8. Pisova N.V. Ischemic stroke and age. *Polyclinic*. 2023;3(2):49–52. (in Russian) https://poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page_49-52.pdf

9. Kosivtsova O.V. Patient management in the recovery period of stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):101–105. (in Russian) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-101-105
10. Maksimova M.Yu., Ayrapetova A.S. Gender-specific features of the course and prognosis of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):9–15. (in Russian) doi: 10.26442/20751753.2019.9.190463
11. Caprio F.Z., Sorond F.A. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am*. 2018;103(2):295–308. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.001
12. Levin O.S., Bogolepova A.N. Poststroke motor and cognitive impairments: clinical features and current approaches to rehabilitation. *S.S. Korsakov. Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):99–107. (in Russian). https://doi.org/10.17116/jnevro202012011199
13. Nguyen T.N., Abdalkader M., Fischer U., et al. Endovascular management of acute stroke. *Lancet*. 2024;404(28):1265–1278. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01410-7
14. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations. 2024, 385 p. (in Russian) (assecced 16.02.2025). https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1
15. Dorofeev K.D., Babayan L.K. The system of strategic development of healthcare in the Russian Federation: analysis, prospects and ways of improvement. *Economic sciences*. 2024;7(236):42–49. (in Russian) doi: 10.14451/1.236.42
16. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute disorders of cerebral circulation. *Nervous diseases*. 2016;1:16–21. (in Russian). https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26193576
17. Pisov N.A., Pisova N.V. Acute disorders of cerebral circulation and gender. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;1(2):70–74. (in Russian) doi: 10.17116/jnevro20171171270-74
18. Khasanova D.R., Danilova T.V., Demin T.V., et al. The effect of Cellex on the restoration of motor and speech functions in the early neurorehabilitation of patients who have suffered an ischemic stroke. *Medical Council*. 2018;9:20–25. (in Russian). doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19
19. Khasanova D.R., Danilova T.V., Demin T.V., et al. The effect of multimodal drugs with a metabolic effect on functional outcomes in early neurorehabilitation of patients who have suffered an ischemic stroke, on the example of the use of Cellex. *Nervous diseases*. 2019;4:3–10. (in Russian) doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19
20. Yakovlev A.I., Voznyuk I.A., Kharitonova T.V., et al. Ischemic stroke and coronavirus infection: analysis of treatment outcomes in patients with intravascular thromboextraction. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2024;18(1):55–62. (in Russian) doi: 10.54101/ACEN.2024.1.6
21. Yakovlev A.I., Voznjouk I.A., Kharitonova T.V., et al. Ischemic stroke and coronavirus infection: complications of endovascular thrombectomy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):26–34. (in Russian) doi: https://doi.org/10.17816/ACEN.1151
22. Berge E., Whiteley W., Audebert H., et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I–LXII. doi: 10.1177/2396987321989865
23. Cellex®, a solution for subcutaneous administration. Instructions for medical use. The link is active on 02/16/2025. (in Russian) http://grls.rosminzdrav.ru
24. Collection of reports "Preclinical studies of the substance and drug Cellex 2007–2008". Pharm-Sintez CJSC. Moscow, 2009. (in Russian)
25. Prokopenko S.V., Shanina E.G., Petrova M.M., et al. *Neurotherapy: modern views on the problem of Pharmatek*. 2014;13:24–28. (in Russian). https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22474300
26. Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., at al. The effect of Cellex on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of the prefrontal cortex. *Journal S.S. Korsakov Institute of Neurology and Psychiatry.* 2010;9(2):52–56. (in Russian) https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/9-2/031997-72982010910
27. Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Khanmurzaeva S.B., et al. Results of evaluation of the effectiveness of the drug Cellex in patients with small vessel disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(1):67–74. (in Russian). https://doi.org/10.17116/jnevro202312301167
28. Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of using Cellex in patients with cerebrovascular diseases. *Nervous diseases*. 2018;1:26–31. (in Russian) doi: 10.24411/2071-5315-2018-11994
29. Urakova I.N., Pozharitskaya O.N., Sukhov V.Yu., et al. Distribution of the iodine-123 labeled peptide-protein preparation Cellex in rats. *Development and registration of medicines*. 2018;4(25):89–94. (in Russian) https://elibrary.ru/download/elibrary_36483050_42560403.pdf
30. Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of Cellex on the recovery of cognitive and speech disorders in the acute period of stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(1):40–44. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro20151151140-44
31. Pisova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute cerebrovascular accident: results of a Russian multicenter comparative open clinical trial. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2014;5:22–6. (in Russian). https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22295017
32. Belskaya G.N., Pisova N.V., Sokolov M.A., et al. Influence of neuroprotective therapy on the course of cerebral stroke. *Medical Council*. 2016;11:26–31. (in Russian) doi:10.21518/2079-701X-2016-11-26-31
33. Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobyev A.A., et al. Cognitive disorders in stroke: the possibilities of drug correction. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov.* 2016;116(5):33–7. (in Russian) doi:10.21518/2079-701X-2016-11-26-31
34. Belskaya G.N., Krylova L.G., Sokolov M.A., et al. Possibilities of speech disorders correction in the acute period of ischemic stroke with the help of neuroprotective therapy. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(9–2):60–3. (in Russian). doi: 10.17116/JNEVRO20151159260-63
35. Belskaya G.N., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Effective neuropreparation at the first stage of recovery in patients with ischemic stroke. *Neurology/Rheumatology*. 2017; special issue 3:23–26. (in Russian). http://www.poliklin.ru/imagearticle/201701(1)Nevro/23-26.pdf
36. Kulesh A.A., Shestakov V.V. Post-stroke cognitive impairment and the possibility of treatment with Cellex. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):38–42. (in Russian) https://doi.org/10.17116/jnevro20161165138-42
37. Belskaya G.N., Sokolov M.A., Izmailov I.A., et al. Efficacy of Cellex when used with systemic thrombolysis in ischemic stroke. *Effective pharmacotherapy*. 2018;11:54–60. (in Russian). https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35042571
38. Christenson J., Hill M.D., Swartz R.H., et al. Efficacy and safety of intravenous nerinetide initiated by paramedics in the field for acute cerebral ischaemia within 3 h of symptom onset (FRONTIER): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2025;405(10478):571–582. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00194-1/abstract?dgcid=raven_jbs_etoc_email
39. Gaponenko I.A., Zakharova E.V., Zolotareva Z.M., et al. Experience in the use of cellex in the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;4:43–47. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro20181184143-47
40. Nazarenko D.A., Lutchenko E.N. Experience of using the neuropeptide drug Cellex in dysphagia developed as a result of ischemic stroke in the vertebral-basilar system. *Nervous diseases.* 2017;1:47–51. (in Russian). https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29064407

41. Lavrick S.Yu., Borisov A.S., Shprakh V.V. Cellex in the therapy of patients with complex and central apnea in the early recovery period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(3–2):29–32. (in Russian) https://doi.org/10.17116/jnevro202112103229
42. Kotov S.V., Belova Yu.A., Shcherbakova M.M., et al. Restoration of speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychology named after S. S. Korsakov.* 2017;117(2):38–41. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro20171172138-41
43. Kovalchuk V.V., Gusev A.O., Minnullin T.I., et al. Rehabilitation of patients after stroke. Effectiveness criteria and success factors: the role of physical, neuropsychological, and drug therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2017;19:62–73. (in Russian) https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29463292
44. Kovalchuk V.V. Basic theoretical and practical aspects of neurorehabilitation. *Effective pharmacotherapy.* 2018;24:10–22. (in Russian) https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36309376
45. Volodeeva E.A., Samarina S.Iu., Glotova M.E., et al. Effectiveness of complex rehabilitation in post-stroke patients treated with Cellex. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8):34–41. (in Russian) https://doi.org/10.17116/jnevro202012008134
46. Volodeeva E.A., Samarina S.Yu., Glotova M.E., et al. The experience of using cellex in the complex rehabilitation of stroke patients in the late recovery period and the period of consequences. *Polyclinic*. 2019;5(2):48–52. (in Russian) https://poliklin.ru/imagearticle/20195(2)/20195(2)-48.pdf
47. Kulikov A.Yu., Abdrashitova G.T. Pharmacoeconomical analysis of the use of the drug Cellex in the treatment of acute cerebral circulation disorders. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2016;4(2):56–63. (in Russian) https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26137727
48. Cheberda A.E., Belousova D.Y. Pharmacoeconomic analysis of the use of Cellex in the treatment of ischemic stroke. *High-quality clinical practice*. 2018;1:25–34. (in Russian) doi: 10.24411/2588-0519-2018-10035

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.050
УДК 616.831-005.1-092-085

Бойко А.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Патофизиологические основы современного алгоритма эффективной терапии инсульта: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.04.2025
Принята: 04.06.2025
Контакты: AVBoika@yandex.by

Резюме

Инсульт является распространенным неврологическим заболеванием, отличающимся высоким финансовым бременем. Постоянное развитие научных представлений об этиопатогенезе заболевания способствует совершенствованию методов его профилактики, диагностики и лечения. Создание препаратов, которые были бы одинаково эффективны при ишемическом и геморрагическом типах инсульта, является актуальной задачей для доказательной медицины. В статье представлены современные научные данные об аспектах патогенеза инсульта, а также демонстрируются препараты, которые на данный момент активно изучаются. Приводится международная и отечественная научная информация о патофизиологическом базисе эффективного и безопасного применения L-лизина эсцината у лиц с инсультом.
Ключевые слова: патофизиология инсульта, медицинские исследования, терапия, обзор, L-лизина эсцинат

Boika A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pathophysiological Background of a Modern Algorithm for Effective Stroke Therapy: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.04.2025
Accepted: 04.06.2025
Contacts: AVBoika@yandex.by

Abstract

Stroke is a common neurological disease characterized by a high financial burden. A continuous advancement in scientific understanding of the disease etiopathogenesis contributes to the improvement of methods for its prevention, diagnosis and treatment.

Creating drugs that would be equally effective in ischemic and hemorrhagic strokes is an urgent task for evidence-based medicine. The article presents modern scientific data on stroke pathogenesis aspects and demonstrates medical products that are currently under active studies. The international and domestic scientific information on the pathophysiological background for effective and safe use of L-lysine aescinat in stroke subjects are provided.
Keywords: pathophysiology of stroke, medical research, therapy, review, L-lysine aescinat

Инсульт является распространенным неврологическим заболеванием, возникающим в результате недостатка кровоснабжения мозга или нарушения целостности сосудов, что приводит к кровоизлиянию. Повреждение и гибель нейрональных клеток наблюдается в обоих случаях [1]. Поскольку инсульт ежегодно происходит у более чем 15 миллионов человек, он является второй по распространенности причиной смерти во всем мире [2]. Ежегодные финансовые затраты на лечение только в Соединенных Штатах оцениваются в 46 миллиардов долларов США, при этом серьезную обеспокоенность у организаторов здравоохранения вызывает постоянное увеличение финансового бремени [3]. Научные данные, полученные за последние годы в ходе экспериментальных и клинических исследований, существенно изменили подход к лечению инсульта [4]. Общеизвестно, что патофизиология инсульта сложна и многофакторна. В ней участвуют различные молекулярные механизмы, некоторые из них являются общими как для ишемического, так и для геморрагического типа (воспаление и окислительный стресс, например). Разработка новых эффективных методов лечения инсульта должна быть направлена на купирование как можно большего числа патофизиологических механизмов инсульта.

К настоящему времени в ходе многих экспериментов было доказано, что неэффективность способов адаптации нейронов к снижению мозгового кровотока (энергетическому обеспечению) является главным пусковым фактором, который запускает каскад биохимических реакций, производящих и/или активирующих различные механизмы, ведущие к гибели клеток. В дальнейшем такие стрессоры, как нарушение плазматической мембраны, набухание органелл и утечка клеточного содержимого, вызывают повреждение нейронов [5]. Воспаление, повышение внутриклеточного уровня кальция, высвобождение возбуждающих аминокислот и выработка простагландинов, лейкотриенов и активных форм кислорода (АФК) являются ключевыми патофизиологическими процессами, которые способствуют формированию клинической картины инсульта и являются, соответственно, потенциальными кандидатами для активного изучения в рамках исследований новых научно обоснованных методов диагностики и лечения (наравне с реперфузионными мероприятиями) [6]. На ранних стадиях ишемического повреждения эксайтотоксичность и накопление кальция тесно связаны. В ответ на вызванный ишемией дефицит энергии и последующий сбой ионных насосов нарушается механизм обратного захвата возбуждающих аминокислот, и во внеклеточном пространстве нейронов накапливается глутамат. Перегрузка глутаматом и длительная активация NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата приводят к притоку и повышению концентрации внутриклеточного кальция [7]. Этот сдвиг в ионном гомеостазе вызывает приток воды в нейроны и приводит к отеку клеток и тканей и вторичному лизису клеток [8].

Окислительный стресс – выработка свободных радикалов кислорода – в большей степени связан не с ишемией мозга, а с его реперфузией. Митохондрии, долгое время считавшиеся основным источником АФК во время ишемии, играют важную роль и в образовании АФК во время реперфузионного повреждения. Набухание и коллапс митохондрий в результате митохондриальной дисфункции связаны с высвобождением свободных радикалов кислорода и активацией проапоптотических каскадов [9].

Нейровоспаление – воспалительные реакции в головном мозге – на ранних стадиях ишемии носит проишемический характер и способствует разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), формированию отека и развитию ишемического поражения. Тем не менее отсроченная воспалительная реакция становится защитной и содействует ремоделированию и восстановлению тканей [10]. Первоначальная воспалительная реакция вызывается активацией микроглии, основных резидентных иммунных клеток в ЦНС. Активируемые ишемией клетки микроглии трансформируются в макрофаги, которые выполняют как цитопротекторную, так и цитотоксическую функции. Нейропротекция и помощь в выздоровлении проявляются в фагоцитозе «мусора» и мертвых клеток, а также в производстве различных факторов роста и нейротрофических веществ (нейротрофического фактора мозга (BDNF) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), например). Кроме того, у пациентов с инсультом в крови выявлен повышенный уровень IL-1β, IL-6 и TNF-α, что часто ассоциировано со значительным повреждением ЦНС [11, 12]. Активация микроглии сопровождается экспрессией молекул адгезии и привлечением астроцитов, дендритных клеток, макрофагов и лимфоцитов в область ишемического поражения [13]. При этом накопление лейкоцитов в сосудистой сети головного мозга может вызвать дальнейшее ухудшение кровотока и энергообеспечения нейронов [14]. В итоге нейровоспалительные процессы повреждают ГЭБ, приводят к отеку мозга и гибели нейрональных клеток. Терапевтическое воздействие на воспалительные процессы может играть положительную роль в профилактике постишемического повреждения нейронов и формировании нейропротекторной среды.

Геморрагический инсульт (внутримозговое (ВМК) или субарахноидальное кровоизлияние) в первую очередь возникает из-за нарушения целостности кровеносных сосудов и экстравазации крови в паренхиму мозга или субарахноидальное пространство. Скопившаяся кровь может сдавливать окружающие сосуды, приводить к росту внутричерепного давления и вторичному снижению кровотока. Кровотечение после ВМК приводит к нарушению архитектуры мозга уже в течение нескольких часов. По мнению многих исследователей, это повреждение практически невозможно предотвратить [15]. В течение первого дня ВМК многие пациенты страдают от нарастания геморрагического объема [16]. В дальнейшем вторичное повреждение возникает в результате действия компонентов крови на ткани мозга и развития перигематомного отека (ПГО) [17]. Активируются цитотоксический, эксайтотоксический, окислительный и воспалительный пути [18]. Основными факторами, способствующими вторичному повреждению головного мозга после ВМК, являются тромбин, железо и гемоглобин из гематомы [19]. Также внутрипаренхиматозная кровь запускает различные воспалительные пути. Первыми клетками, реагирующими на ВМК, являются местная микроглия и астроциты. После активации они способствуют притоку циркулирующих макрофагов. Впоследствии начинают действовать различные

воспалительные цитокины и хемокины, что еще больше активирует лимфоциты и в конечном итоге ухудшает повреждение, вызванное ВМК, за счет нарушения ГЭБ [1].

Окислительный стресс играет главную роль во вторичном повреждении головного мозга после ВМК. Он определяется как нарушение баланса между производством АФК и способностью поглощать их физиологическими антиоксидантными механизмами клеток [20, 21]. Окислительный стресс способствует развитию и прогрессированию ПГО у пациентов с кровоизлиянием в мозг [22]. АФК наносят вред ЦНС в результате гибели клеток и структурных повреждений, особенно нарушения ГЭБ. Апоптоз приводит к высвобождению избытка свободных радикалов, что индуцирует перекисное окисление липидов и нуклеиновых кислот по различным путям [23].

Цель научно обоснованной терапии инсульта в остром периоде заключается в купировании как можно большего числа его патофизиологических механизмов. Однако до настоящего времени в лечебной практике отсутствуют препараты, которые были бы одинаково эффективны при всех типах инсульта (ишемическом и геморрагическом). Сегодня в научной литературе чаще обсуждаются следующие перспективные для клинических исследований группы препаратов:

- агонисты гамма-аминомасляных рецепторов (ГАМК). Несмотря на неспособность снизить токсичность глутаматных рецепторов, воздействие на рецепторы ГАМК показало положительные результаты на моделях инсульта у млекопитающих [24]. Агонисты рецепторов ГАМК, такие как диазепам и клометиазол, улучшают симптомы ишемического инсульта [25] и обладают нейропротекторным действием. Хотя значимого улучшения на фоне лечения антагонистами рецепторов ГАМК не наблюдалось, пациенты с тотальным инсультом в переднем бассейне кровообращения (обширный корковый инсульт, поражающий области мозга, снабжаемые кровью как средней, так и передней мозговых артерий, англ. TACS) показали многообещающие результаты [24];
- ингибиторы глутаматных рецепторов. Эксайтотоксичность является одним из основных механизмов повреждения нейронов и нарушения путей деполяризации/реполяризации после инсульта [26]. Показано, что данный компонент опосредован глутаматными рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA) и α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA). Однако эффективность воздействия на эти рецепторы ограничена, учитывая несвоевременное высвобождение глутамата [27]. Более того, влияние на глутаматные рецепторы приводит к каскаду нейротоксичности, повреждению белков, притоку кальция и неизбежной гибели клеток [27, 28]. Исследования NMDAR-ассоциированных сигнальных путей выявили некоторые сигнальные пути смерти, связанные с NMDAR. Следовательно, были разработаны различные молекулы, которые ингибируют эти пути ниже рецептора без блокирования NMDAR. Помимо лучшей эффективности, эти ингибирующие молекулы показали меньше побочных эффектов, чем антагонисты рецепторов [29], но сроки лечения ими должны быть согласованы с фазой повреждения или восстановления;
- блокаторы натриевых и кальциевых каналов. На мышиных моделях было показано, что некоторые блокаторы каналов снижают ноцицептивную возбудимость и воспаление [30]. Многие препараты остаются в клинических испытаниях, но их эффективность сомнительна. Несмотря на то что блокаторы каналов (амиодарон, например) приводят к утяжелению черепно-мозговых травм, все же существуют

определенные виды, которые показывают многообещающие результаты в лечении инсульта. Так, амлодипин показал снижение риска инсульта на 13,5% [31]. Блокаторы натриевых каналов работают за счет ингибирования притока натрия через клеточную мембрану, тем самым снижая скорость быстрой деполяризации и возбудимость клеток [32];

- фибриногенобедняющие агенты. Препараты, разрушающие фибриноген, представляют собой очищенные экстракты из яда ямчатой гадюки, которые могут помочь пациентам с ишемическим инсультом за счет расщепления циркулирующего фибриногена [32]. Препараты, разрушающие фибриноген, снижают вязкость крови, что приводит к увеличению кровотока [33]. Соответственно, этот увеличенный кровоток позволяет удалять тромбы, которые являются ведущим фактором в ишемических инсультах;
- DM199 представляет собой рекомбинантную (синтетическую) форму встречающегося в природе белка под названием «калликреин-1» (KLK1). Данные недавних клинических испытаний и исследований доказывают, что применение DM199 благоприятно протекает у пациентов с инсультом. Основным механизмом лечения KLK1, по-видимому, является улучшение кровотока в капиллярах и образование новых капилляров в долгосрочной перспективе. Было показано, что DM199 безопасен и хорошо переносим в ходе многочисленных клинических испытаний фазы I и фазы IIA [34];
- новый, первый в своем классе ингибитор кофилина для лечения нейровоспаления при черепно-мозговой травме был разработан недавно. Кофилин – это белок, связанный с актином, который, как было показано, играет важную роль при различных нейродегенеративных заболеваниях [35]. Нарушение динамики кофилина приводит к образованию кофилин-актиновых палочек в различных клеточных компартментах, инициируя гибель нейрональных клеток и апоптоз. Кофилин играет решающую роль в воспалении и гибели клеток, и нацеливание на кофилин для противодействия нейровоспалению во время вторичного повреждения после ВМК может помочь свести к минимуму повреждение нейронов после этого типа инсульта [36].

В международных научных базах имеются данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований, говорящих об эффективном воздействии эсцина на патофизиологические механизмы инсульта. Так, была отмечена его роль в регуляции воспалительных генов, связанных с ишемическим повреждением головного мозга и способствующих уменьшению его вторичного повреждения [37]. Доказаны антиоксидантные свойства препарата, которые могут помочь уменьшить окислительный стресс – фактор, содействующий повреждению нейронов при инсульте. Эсцин при этом способен моделировать тонус сосудов и уменьшать проницаемость капилляров, потенциально помогая стабилизировать ГЭБ и уменьшить отек после инсульта [38]. В серии экспериментальных работ доказано положительное влияние эсцина на уменьшение отека мозга и улучшение неврологических функций в модели как инфаркта мозга, так и внутримозгового кровоизлияния у крыс [39]. Некоторые исследования показывают, что эсцин также может оказывать прямое нейропротекторное действие, хотя механизмы до конца не изучены. Показано антиагрегационное действие эсцина через ингибирование активации и агрегации тромбоцитов [40]. На отечественном фармацевтическом рынке

присутствует препарат Лизинат (международное наименование L-lysine aescinat), который благодаря парентеральной форме введения может рекомендоваться к использованию при всех типах инсульта, начиная с этапа скорой (неотложной) медицинской помощи. Отечественные работы отражают безопасность и эффективность применения препарата Лизинат у лиц с инсультом, особенно при раннем назначении [41–43].

Также в мире разрабатывается терапия инсульта стволовыми клетками, что является перспективным подходом, учитывая мультимодальность их действия, особенно вклад в ангио- и нейрогенез [44]. Тем не менее эффективность терапии стволовыми клетками в значительной степени зависит не только от количества и конкретного типа вводимых стволовых клеток, но и от места введения и времени начала терапии [45]. В отличие от внутримозговой трансплантации, внутривенное и интраназальное введение стволовых клеток костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток рассматривается как наиболее доступный метод терапии, работающий через нейропротекторные и иммуномодулирующие механизмы [44].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Международные исследования в области разработки новых методов терапии инсульта находятся в постоянном поиске более безопасных и эффективных алгоритмов диагностики и лечения. Научные работники регулярно проделывают огромную работу по разгадке потенциальных, клинически перспективных молекулярных мишеней. С патофизиологической точки зрения острое нарушение мозгового кровообращения запускает ряд самостоятельных вторичных патологических процессов (отек, воспаление, нарушение проницаемости ГЭБ и др.), что усугубляет повреждение нервной системы и ведет к избыточной инвалидности и смертности. Возможно, что разработка вспомогательных эффективных методов терапии этих вторичных нарушений будет способствовать дальнейшему улучшению качества медицинской помощи данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zille M, et al. Novel targets, treatments, and advanced models for intracerebral haemorrhage. *eBioMedicine*. 2022;76:103880. 10.1016/j.ebiom.2022.103880
2. Bonkhoff AK, et al. Outcome after acute ischemic stroke is linked to sex-specific lesion patterns. *Nat. Commun*. 2021;12:3289. 10.1038/s41467-021-23492-3
3. Virani SS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139–e596. 10.1161/CIR.0000000000000757
4. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet Lond. Engl.* 2020;396:129–142. 10.1016/S0140-6736(20)31179-X
5. Şekerdağ E, Solaroğlu I, Gürsoy-Özdemir Y. Cell Death Mechanisms in Stroke and Novel Molecular and Cellular Treatment Options. *Curr. Neuropharmacol*. 2018;16:1396–1415. 10.2174/1570159X16666180302115544
6. Jurcau A, Ardelean AI. Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2022;10:574. 10.3390/biomedicines10030574
7. Belov Kirdajova D, et al. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity from the Perspective of Glial Cells. *Front. Cell. Neurosci*. 2020;14:51. 10.3389/fncel.2020.00051
8. Suzuki H, Kawakita F, Asada R. Neuroelectric Mechanisms of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:3102. 10.3390/ijms23063102
9. Andrabi SS, Parvez S, Tabassum H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasma*. 2020;257:335–343. 10.1007/s00709-019-01439-2
10. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke*. 2022;53:1473–1486. 10.1161/STROKEAHA.122.036946
11. Luheshi NM, et al. Interleukin-1α expression precedes IL-1β after ischemic brain injury and is localised to areas of focal neuronal loss and penumbral tissues. *J. Neuroinflammation*. 2011;8:186. 10.1186/1742-2094-8-186

12. Mabuchi T, et al. Contribution of microglia/macrophages to expansion of infarction and response of oligodendrocytes after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2000;31:1735–1743. 10.1161/01.str.31.7.1735
13. Finger CE, et al. Age-related immune alterations and cerebrovascular inflammation. *Mol. Psychiatry*. 2022;27:803–818. 10.1038/s41380-021-01361-1
14. Chen R, et al. New Insight into Neutrophils: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Ischemia. *Front. Immunol*. 2021;12.
15. Tschoe C, et al. Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage and Potential Therapeutic Targets. *J. Stroke*. 2020;22:29–46. 10.5853/jos.2019.02236
16. Li Z, et al. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front. Neurol*. 2020;11:702. 10.3389/fneur.2020.00702
17. Xiao A, et al. GDF11 alleviates secondary brain injury after intracerebral hemorrhage via attenuating mitochondrial dynamic abnormality and dysfunction. *Sci. Rep*. 2021;11:3974. 10.1038/s41598-021-83545-x
18. Madangarli N, et al. Intracerebral Hemorrhage: Blood Components and Neurotoxicity. *Brain Sci*. 2019;9:316. 10.3390/brainsci9110316
19. Zhang R, et al. Intracerebral hemorrhage in translational research. *Brain Hemorrhages*. 2020;1:13–18. 10.1016/j.hest.2020.02.003
20. Yao Z, Bai Q, Wang G. Mechanisms of Oxidative Stress and Therapeutic Targets following Intracerebral Hemorrhage. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2021;2021:8815441. 10.1155/2021/8815441
21. Zhang Y, et al. Oxidative Stress Following Intracerebral Hemorrhage: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Targets. *Front. Immunol*. 2022;13:847246. 10.3389/fimmu.2022.847246
22. Kim M, et al. Reactive Oxygen Species Scavenger in Acute Intracerebral Hemorrhage Patients. *Stroke*. 2021;52:1172–1181. 10.1161/STROKEAHA.120.032266
23. Yan H, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021;6:1–16. 10.1038/s41392-020-00428-9
24. Liu S, et al. Luteolin Protects Against CIRI, Potentially via Regulation of the SIRT3/AMPK/mTOR Signaling Pathway. *Neurochem. Res*. 2020;45:2499–2515. 10.1007/s11064-020-03108-w
25. Liu J, Zhang J, Wang LN. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 30;10(10):CD009622. doi: 10.1002/14651858.CD009622.pub5
26. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Prog. Neurobiol., 2013 Pangu Meeting on Neurobiology of Stroke and CNS Injury: Progresses and Perspectives of Future*. 2014;115:157–188. 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006
27. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:7609. 10.3390/ijms21207609
28. Armada-Moreira A, et al. Going the Extra (Synaptic) Mile: Excitotoxicity as the Road Toward Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2020 Apr 24;14:90. doi: 10.3389/fncel.2020.00090
29. Wu QJ, Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol. Brain*. 2018;11:15. 10.1186/s13041-018-0357-8
30. Su X, et al. Inhibitory Effects of Columbianadin on Nociceptive Behaviors in a Neuropathic Pain Model, and on Voltage-Gated Calcium Currents in Dorsal Root Ganglion Neurons in Mice. *Front. Pharmacol*. 2020;10:1522. doi: 10.3389/fphar.2019.01522
31. Rothwell PM, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on withinindividual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9:469–480. 10.1016/S1474-4422(10)70066-1
32. Frank D, et al. The Development of Novel Drug Treatments for Stroke Patients: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:5796. 10.3390/ijms23105796
33. Hao Z, et al. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012;CD000091. 10.1002/14651858.CD000091.pub2
34. DiaMedica Therapeutics Inc, 2022. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase II MultiCenter Evaluation to Assess the Safety and Tolerability of DM199 Administered Intravenously and Subcutaneously in Subjects with Acute Ischemic Stroke (Clinical trial registration No. NCT03290560). clinicaltrials.gov
35. Alhadidi Q, et al. Cofilin Knockdown Attenuates Hemorrhagic Brain Injury-induced Oxidative Stress and Microglial Activation in Mice. *Neuroscience*. 2018;383:33–45. 10.1016/j.neuroscience.2018.04.036
36. Alaqel SI, et al. Synthesis and Development of a Novel First-in-Class Cofilin Inhibitor for Neuroinflammation in Hemorrhagic Brain Injury. *ACS Chem. Neurosci*. 2022. 10.1021/acschemneuro.2c00010
37. Ding YX, et al. Escin ameliorates the impairments of neurological function and blood brain barrier by inhibiting systemic inflammation in intracerebral hemorrhagic mice. *Exp Neurol*. 2021 Mar;337:113554. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113554
38. Sun X, et al. Escin avoids hemorrhagic transformation in ischemic stroke by protecting BBB through the AMPK/Cav-1/MMP-9 pathway. *Phytomedicine*. 2023 Nov;120:155071. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155071
39. Ding YX, et al. Escin ameliorates the impairments of neurological function and blood brain barrier by inhibiting systemic inflammation in intracerebral hemorrhagic mice. *Exp Neurol.* 2021 Mar;337:113554. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113554
40. Felixsson, E., et al. Horse chestnut extract contracts bovine vessels and affects human platelet aggregation through 5-HT(2A) receptors: an in vitro study. *Phytotherapy Research*. 2010;24(9):1297–1301. doi:10.1002/ptr.3103
41. Boika A.V., Lukashevich N.V. Mechanisms of development and drug therapy of cerebral edema after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Meditsinskie novosti*. 2022;7:42–45. (In Russian)
42. Boika A.V., Tarasik Zh.G. Safety of the drug Lysinate in combination therapy of cerebral infarction. *Meditsinskie novosti*. 2024;10:55–57. (In Russian)
43. Boika A.V., Tarasik Zh.G. Lysinate in the prevention of cerebral edema development in ischemic stroke. *Meditsinskie novosti*. 2025;2:47–52. (In Russian)
44. Chrostek, et al. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Res.* 2019;1722:46362. 10.1016/j.brainres.2019.146362
45. Hoang DM, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7:1–41. 10.1038/s41392-022-01134-4

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.051

Усова Н.Н.[1]✉, Рушкевич Ю.Н.[2], Айшат С.М.[1], Апанович М.А.[2], Антоненко Д.А.[2]
[1] Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь
[2] Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Случай гипертрофической оливарной дегенерации после кровоизлияния в ствол мозга: краткое сообщение

Конфликт интересов: не заявлен.
Информированное согласие: авторы получили подписанное информированное согласие пациента на анонимное опубликование его данных в медицинском издании.

Подана: 06.05.2025
Принята: 02.06.2025
Контакты: nata_usova@mail.ru

Резюме

Описан клинический случай возникновения гипертрофической оливарной дегенерации на фоне кровоизлияния в ствол мозга. У молодого мужчины после перенесенного стволового кровоизлияния в течение 9 месяцев развилась нейропатическая центральная постинсультная боль, что послужило причиной выполнения повторной МРТ головного мозга. В результате исследования была диагностирована гипертрофическая дегенерация правой нижней оливы. Необходимо помнить о возможности формирования указанных изменений при дифференциальной диагностике с различными патологическими процессами в стволе головного мозга.
Ключевые слова: инсульт, постинсультный болевой синдром, хроническая боль, гипертрофическая оливарная дегенерация

Usava N.[1]✉, Rushkevich Yu.[2], Aishath S.[1], Apanovich M.[2], Antonenko D.[2]
[1] Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
[2] Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

A Case of Hypertrophic Olivary Degeneration after Brainstem Haemorrhage: A Brief Report

Conflict of interest: nothing to declare.
Informed consent: the authors obtained signed informed consent from the patient for anonymous publication of his data in a medical journal.

Submitted: 06.05.2025
Accepted: 02.06.2025
Contacts: nata_usova@mail.ru

Abstract

A clinical case of hypertrophic olivary degeneration on the background of brainstem haemorrhage is described. A young male patient experienced neuropathic central poststroke pain within 9 months after a brain stem hemorrhage, which was the reason for performing a repeated MRI of the brain. The examination resulted in diagnosing a hypertrophic degeneration of the right inferior olive. The possibility of such changes should be kept in mind in differential diagnosis involving various pathologic processes in the brainstem.
Keywords: stroke, post-stroke pain syndrome, chronic pain, hypertrophic olivary degeneration

■ ВВЕДЕНИЕ

Мозговой инсульт является важной медико-социальной проблемой современной медицины. В настоящее время нередким является возникновение инсульта у пациентов молодого возраста. При этом для многих пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, характерно развитие постинсультного болевого синдрома, который значительно ухудшает общее состояние, качество жизни и прогноз. По данным разных авторов, хроническая боль после инсульта отмечается в 11–55% случаев. Ряд авторов объясняют возникновение постинсультного болевого синдрома механизмами дисфункциональной нейропластичности. Гипертрофическая оливарная дегенерация – это тип транснейрональной транссинаптической дегенерации, вызванной повреждениями дентаторуброоливарного пути, которая возникает при кровоизлияниях в ствол, объемных образованиях головного мозга, инфекционных, воспалительных и демиелинизирующих процессах. К наиболее частым симптомам данного состояния относят тремор, миоклонус, симптомы дисфункции ствола или мозжечка.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 40 лет, в сентябре 2024 года обратился за консультацией в профессорский центр Гомельского государственного медицинского университета

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

с жалобами на боли и онемение в левой половине тела, нарушение речи, двоение, головокружение.

Из анамнеза известно, что 15 февраля 2024 г. перенес стволовой инсульт (нетравматическое кровоизлияние с формированием хронической стволовой гематомы на фоне кавернозной ангиомы ствола головного мозга), страдает артериальной гипертензией. На момент возникновения заболевания в неврологическом статусе была левосторонняя гемиплегия, выраженный бульбарный синдром в виде дизартрии и дисфагии. В течение 2 недель находился в отделении реанимации и интенсивной терапии. На момент поступления в инсультное отделение пациенту была выполнена компьютерная томография и ангиография сосудов головного мозга и выявлено кровоизлияние в ствол головного мозга, данных за аневризму не получено. После выписки неоднократно проходил курсы постинсультной реабилитации с положительной динамикой. В июне 2024 года при выполнении МРТ головного мозга диагностированы хроническая стволовая гематома (вероятно кровоизлияние из кавернозной ангиомы варолиева моста), мелкие каверномы в базальных ганглиях с обеих сторон.

С сентября 2024 года у пациента постепенно появились боли и онемение в левой половине тела. Болевой синдром беспокоил постоянно с эпизодами усиления. Боли носили жгучий, простреливающий характер, усиливались при прикосновении, интенсивность болевого синдрома достигала 8 баллов по визуально-аналоговой шкале. После назначения противоболевых адъювантов уменьшалась до 5 баллов.

В неврологическом статусе на момент осмотра: в ясном сознании, когнитивные функции в норме, умеренная дизартрия. Рефлекс Маринеску – Радовичи + с двух сторон. Зрачки равновеликие, 3 мм в диаметре. Движения OS ограничены кнаружи, OD – моноокулярный нистагм влево. Гипостезия лица слева. Сглажена левая носогубная складка. Слух и вестибулярная функция не изменены. Мягкое нёбо подвижно, симметрично фонирует. Глотание твердой и жидкой пищи свободное. Язык по средней линии. Глубокие рефлексы с рук и ног повышены слева. Легкий левосторонний гемипарез. Мышечный тонус в конечностях не изменен, без разницы сторон. С-м Бабинского положительный слева. Выраженная левосторонняя гемиатаксия. Гемигипостезия, тактильная аллодиния левой половины тела. В позе Ромберга шатается. Менингеальных симптомов нет.

На момент консультации установлен диагноз: нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (хроническая стволовая гематома на фоне кавернозной ангиомы варолиева моста) от 15.02.2024, легкий левосторонний гемипарез, выраженная левосторонняя гемиатаксия, умеренная дизартрия, межъядерная офтальмоплегия, центральный нейропатический болевой синдром, поздний восстановительный период. Для купирования болевого синдрома назначены противоболевые адъюванты (габапентин, венлафаксин).

В июне 2024 года пациенту была выполнена МРТ головного мозга. В описании: центральную часть варолиева моста занимает неправильной формы локальное скопление ферритина и гемосидерина протяженностью до 23×23×25 мм, передний отдел которого округлый (вероятнее всего, каверномa), а задний – звездчатый, со спикулами (визуально зона кровоизлияния) с небольшим распространением на правую ножку мозга. В центрально-латеральном отделе правой скорлупы и центрально-дорзальном левой визуализируется по одному очагу до 3 мм, по релаксационым характеристикам в большей степени соответствующих кавернозным ангиомам.

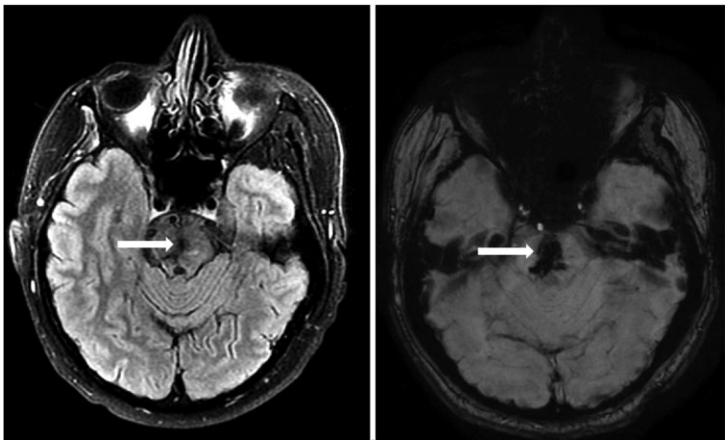


Рис. 1. МРТ головного мозга от 17.06.2024, T2 Flair и SWAN-режим, аксиальный срез (стрелкой указана хроническая стволовая гематома)
Fig. 1. Brain MRI dated 17.06.2024, T2 Flair and SWAN mode, axial slice (arrow indicates chronic stem hematoma)

Заключение: хроническая стволовая гематома (вероятно кровоизлияние из кавернозной ангиомы варолиева моста), мелкие каверномы в базальных ганглиях с обеих сторон (рис. 1).

В декабре 2024 года повторно выполнена МРТ головного мозга с контрастированием. В мосту с распространением на правую ножку мозжечка визуализируется постгеморрагическая киста неправильной формы размером приблизительно

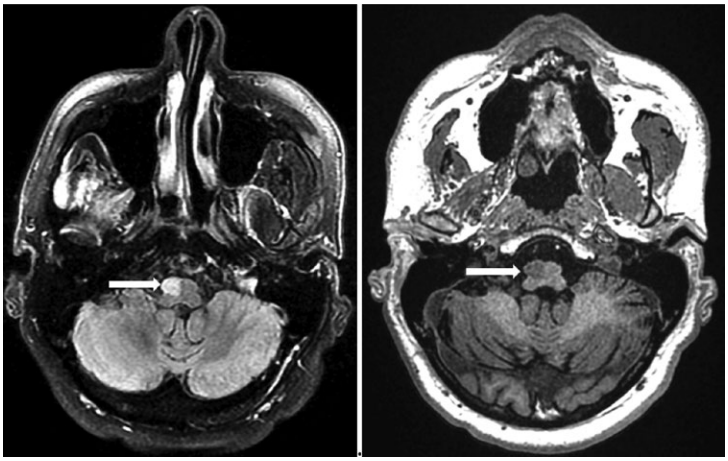


Рис. 2. МРТ головного мозга от 19.12.2024, T2 Flair и FSPGR BRAVO-режим, аксиальный срез, стрелкой указана гипертрофическая дегенерация правой нижней оливы
Fig. 2. Brain MRI dated 19.12.2024, T2 Flair and FSPGR BRAVO-mode, axial slice, arrow indicates hypertrophic degeneration of the right inferior olive

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

16×11×10 мм с отложением гемосидерина по периферии, без патологического ограничения диффузии. В нижнем оливарном комплексе справа появился патологический участок размером 18×8×8 мм, умеренно повышенной сигнальной интенсивности по Т2, яркий во Flair последовательности, изо-гипоинтенсивный в Т1, не накапливающий контраст, с точечным ограничением диффузии по b=1000. Отмечается умеренная гипертрофия нижней оливы справа (справа 8 мм, слева 6 мм). Относительно симметрично справа и слева по ходу зубчато-красноядерно-оливного пути отмечается диффузное повышение сигнальной интенсивности в Т2 и Flair последовательностях, без патологического накопления контраста и патологического ограничения диффузии. Заключение: гипертрофическая дегенерация правой нижней оливы на фоне повреждения (постгеморрагическая киста) зубчато-красноядерно-оливного тракта (рис. 2).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне повреждения структур треугольника Гийена – Молларе произошло формирование гипертрофической дегенерации нижней правой оливы, которая была диагностирована при проведении МРТ головного мозга. Указанные изменения, возможно, послужили одним из механизмов возникновения постинсультного болевого синдрома. При дифференциальной диагностике патологических процессов ствола головного мозга (демиелинизирующие заболевания, опухоли, валлеровская дегенерация, инфекционные заболевания) необходимо помнить о возможности возникновения оливарной гипертрофической дегенерации.

https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.052

Чернуха Т.Н.[1], Концевич С.А.[1]✉, Сидорович Э.К.[2], Линник О.В.[1], Миронов С.А.[1], Щемелев А.В.[1], Рахмонов Э.Ш.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
[2] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Нормотензивная гидроцефалия Хакима – Адамса: краткое сообщение

Конфликт интересов: не заявлен.
Информированное согласие: авторы получили подписанное информированное согласие пациента на анонимное опубликование его данных в медицинском издании.

Подана: 25.02.2025
Принята: 21.03.2025
Контакты: serafim55555@gmail.com

Резюме

Нормотензивная гидроцефалия (НТГ) – это клинический синдром, характеризующийся триадой Хакима – Адамса: нарушением походки, когнитивными расстройствами и недержанием мочи – при нормальном внутричерепном давлении. В статье представлен клинический случай пациента с НТГ, демонстрирующий типичные изменения на МРТ головного мозга и положительный ответ на проведение TAP-Test.
Ключевые слова: нормотензивная гидроцефалия, триада Хакима – Адамса, МРТ, ликвородинамические нарушения, TAP-Test, вентрикуломегалия

Charnukha T.[1], Kontsevich S.[1]✉, Sidorovich E.[2], Linnik O.[1], Mironov S.[1], Shchemelev A.[1], Rakhmonov E.[1]
[1] Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
[2] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hakim-Adams Normal Pressure Hydrocephalus: A Brief Report

Conflict of interest: nothing to declare.
Informed consent: the authors obtained signed informed consent from the patient for anonymous publication of his data in a medical journal.

Submitted: 25.02.2025
Accepted: 21.03.2025
Contacts: serafim55555@gmail.com

Abstract

Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a clinical syndrome characterized by Hakim-Adams triad: gait disturbance, cognitive impairment, and urinary incontinence, with

normal intracranial pressure. This article presents a clinical case of a patient with NPH, demonstrating typical MRI findings of the brain and a positive response to the TAP-Test.
Keywords: normal pressure hydrocephalus, Hakim – Adams triad, MRI, cerebrospinal fluid dynamics, TAP-Test, ventriculomegaly

■ ВВЕДЕНИЕ

Нормотензивная гидроцефалия (НТГ) – это потенциально обратимое состояние, которое часто остается недооцененным в клинической практике. Диагностика НТГ основывается на сочетании клинических симптомов и данных нейровизуализации. МРТ играет ключевую роль в выявлении характерных изменений, таких как расширение желудочковой системы без признаков обструкции. Важным этапом диагностики является проведение TAP-Test (теста с выведением ликвора), который позволяет оценить потенциальную эффективность шунтирования. В данной статье представлен клинический случай пациента с НТГ, иллюстрирующий типичные нейровизуализационные находки и положительный ответ на TAP-Test.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 60 лет, обратился с жалобами на прогрессирующее нарушение походки, забывчивость и эпизоды недержания мочи. Симптомы развивались в течение последних 2 лет. В неврологическом статусе при первичном осмотре неврологом: сознание ясное, ориентирован в месте, времени и собственной личности, память снижена на текущие события, снижена концентрация внимания, психомоторные функции замедлены. После проведения тестирования для оценки когнитивного статуса выявлено легкое снижение (MMSE 27 баллов). ЧН: зрачки D=S, нистагма нет, движения глазных яблок в полном объеме, носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Речь замедлена, растянута, дизартрии нет. Глоточный рефлекс вызывается. Рефлексов орального автоматизма нет. Сила в конечностях 5 баллов. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы D≤S, средней живости. Подошвенные рефлексы низкие, патологических рефлексов нет. В позе Ромберга устойчив. Проба на постуральную неустойчивость отрицательная. Пяточно-коленную и пальце-носовую пробы выполняет с легкой интенцией. Убедительных расстройств чувствительности не выявлено. Суставно-мышечная чувствительность не нарушена. Менингеальных знаков нет. Походка шаркающая, семенящая, замедленная с элементами атаксии. Сгорбленная поза при ходьбе. Инициация ходьбы не нарушена, пендуляции при ходьбе сохранены. Учащенное мочеиспускание, никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию.

Для уточнения диагноза проведено МРТ-исследование головного мозга (рис. 1–3), по результатам которого подтверждено симметричное расширение боковых желудочков без признаков обструкции.

Пациенту проведен TAP-Test: при люмбальной пункции зафиксировано внутричерепное давление 180 мм рт. ст., выведено 40 мл ликвора. После процедуры отмечено значительное улучшение состояния: пациент стал легче вставать с кровати и стула, увеличилась скорость и длина шага, шаг стал непрерывным, уменьшилась шаткость при ходьбе и при проведении координаторных проб.

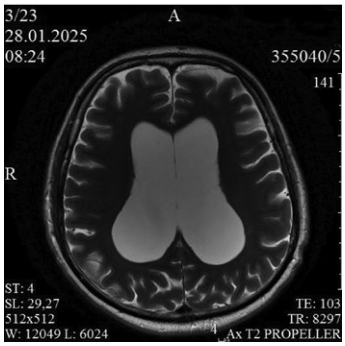


Рис. 1. МРТ головного мозга (аксиальная проекция), режим T2W. Определяется расширение боковых желудочков
Fig. 1. MRI of the brain (axial view), T2W mode. Dilation of the lateral ventricles is observed

Рис. 2. МРТ головного мозга (сагиттальная проекция), режим T2W. Определяется расширение боковых желудочков, а также мозжечково-мозговой цистерны
Fig. 2. MRI of the brain (sagittal view), T2W mode. Dilation of the lateral ventricles and the cerebellomedullary cistern is observed

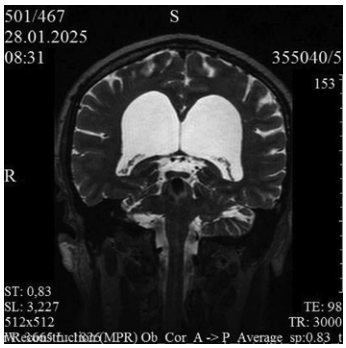


Рис. 3. МРТ головного мозга (сагиттальная проекция), режим T2W. Определяется расширение боковых желудочков
Fig. 3. MRI of the brain (sagittal view), T2W mode. Dilation of the lateral ventricles is observed

На основании клинической картины, данных МРТ и положительного результата TAP-Test установлен диагноз нормотензивной гидроцефалии. После выполнения оперативного лечения по установке вентрикулоперитонеального шунта в раннем послеоперационном периоде наблюдалось значительное улучшение.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай подчеркивает важность своевременной диагностики НТГ. МРТ является ключевым методом визуализации, позволяющим выявить характерные изменения и исключить другие причины когнитивных и двигательных нарушений. Проведение TAP-Test подтвердило потенциальную эффективность хирургического лечения. Раннее начало лечения может значительно улучшить качество жизни и прогноз пациентов с НТГ.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

СОЗДАЕМ НОВОЕ
РАЗВИВАЕМ ВАЖНОЕ
СОХРАНЯЕМ ЛУЧШЕЕ
ВМЕСТЕ С ВАМИ!

Контакты редакции:
info@recipe-russia.ru
моб.: +375 44 591 00 50 (WhatsApp, Telegram)

ВИЛИН ПИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ